

Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Баларабе Умар Мохаммед**

УДК 616.61-006.6-033.2:616.45(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ НИРКОВО- КЛІТИННОГО РАКУ З  
АДРЕНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ**

спеціальність «222 - медицина»  
спеціалізація «Урологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ У.М.Баларабе

Наукові керівники: Щукін Д.В., д. мед. н., професор  
Лісова Г. В., к. мед. н., доцент

Харків - 2021

## АНОТАЦІЯ

*Баларабе У.М.* Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021. Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2021.

Представлена робота присвячена підвищенню якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

Для досягнення цієї мети було проведено декілька досліджень різних аспектів адренального метастазування у 118 хворих на нирково-клітинний рак (НКР). У першому дослідженні вивчалася загальна структура іпсилатеральної адренальної патології у 108 пацієнтів, яким одночасно виконували операцію з приводу НКР і хірургічне втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі (резекція або адреналектомія). Проаналізовані види патології, яка була присутньою в цих клінічних ситуаціях, а також особливості хірургічних втручань. Надалі, з усієї вивченої вибірки, виокремлені 12 пацієнтів із синхронними адренальними метастазами НКР і 59 хворих - з адренальними аденомами. У порівняльному аспекті проаналізовані їх клініко-морфологічні особливості (за симптоматичною картиною, характеристиками основної ниркової пухлини і візуальними параметрами адренальних вогнищ).

У другій частині роботи оцінювалися онкологічні результати у пацієнтів з НКР та метастазами у надниркову залозу. При цьому порівнювалися показники загальної та вільної від прогресії виживаності у 12 пацієнтів із синхронними іпсилатеральними метастазами, у 4 пацієнтів з

синхронними білатеральними метастазами, у 6 пацієнтів з метакронними метастазами і у 59 пацієнтів з адренальними аденомами.

До третьої частини дисертаційного дослідження увійшла порівняльна оцінка результатів органозберігаючої хірургії (ОЗХ) у 8 пацієнтів з адренальними метастазами і у 8 хворих з адренальними аденомами. При цьому емпіричним шляхом була створена оригінальна шкала оцінки складності адреналізберігаючої хірургії пухлин надниркової залози.

Четверта частина роботи присвячена вивченню клінічних особливостей рідкісних форм адренальних метастазів у 12 хворих (синхронні адренальні метастази (n=4), поширенням адренальних метастазів у венозне русло (n=2) та метакронні контралатеральні метастази (n=6)).

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у хворих на НКР з показаннями до адреналектомії склала 25%. По відношенню до усіх 2084 оперованих пацієнтів з НКР цей показник не перевищував 1,3%. У групі ОЗХ він був значно нижчий - 0,2%, тоді як в групі радикальної нефректомії досягав 2,2%.

Прогностичне значення в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з НКР продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенозне поширення пухлини нирки. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. Іпсилатеральна адреналектомія показана лише у пацієнтів з пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену

Загальний рівень інтра- і післяопераційних ускладнень при видаленні НКР з об'ємними утвореннями надниркових залоз досягає 19,8% і 16% відповідно. Достовірних відмінностей щодо інтраопераційних ускладнень у підгрупах адренальних метастазів і аденом виявлено не було. При порівнянні цих підгруп відносно післяопераційних ускладнень виявлено їх достовірну перевагу кількості ( $p < 0,021$ ) і тяжкості у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Ці відмінності достовірно відрізнялися при оцінці

ускладнень за шкалою Clavien – Dindo  $\geq$  III ( $p < 0,015$ ). Серед вивчених чинників прогнозу післяопераційних ускладнень найважливішими були об'єм інтраопераційної крововтрати  $>1$  л ( $F=10,189$ ) і розміри ниркової пухлини  $>10$  см ( $F=5,201$ ).

Медіана загальної виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів НКР була  $28,0 \pm 0,72$  місяців, тоді як медіана виживаності без прогресії пухлини -  $16,0 \pm 0,56$  місяців. При цьому показники 3-річної загальної виживаності та виживаності без прогресії не перевищували 52,4 % і 19,0% відповідно. Об'єктивних відмінностей у виживаності між пацієнтами усіх вивчених підгруп (синхронні іпсилатеральні, синхронні білатеральні та метакронні метастази) не визначено. Найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів мали такі параметри, як розмір пухлини нирки  $>7$  см ( $F=4,632$ ), об'єм інтраопераційної крововтрати  $>1$  л ( $F=8,444$ ), наявність пухлини верхнього полюса нирки ( $F=10,102$ ) і внутрішньовенне поширення ниркового новоутворення ( $F=8,444$ ).

Оцінка результатів ОЗХ продемонструвала, що при середніх розмірах адренальних утворень  $17,8 \pm 6,2$  мм периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце тільки у 43,8% пацієнтів, а об'єм залишку надниркової залози після резекції був менше 30% в 37,5% випадків. Ушкодження основної адренальної вени було відзначено в 18,8% спостережень. Післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien - Dindo  $\geq$  III ідентифіковано не було. Медіана загальної виживаності в групі метастазів не перевищувала 20 місяців. У групі аденом надниркових залоз цей показник був на 8,5 місяців довше. Рівень локальних рецидивів у залишку надниркової залози після ОЗХ адренальних метастазів досягав 25%, що свідчить про необхідність ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

Запропонована шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз VSLP дозволяє виділити 4 типи операцій на підставі результатів візуальних досліджень (МДКТ, МРТ).

У пацієнтів із синхронними двобічними метастазами в наднирковій залозі одномоментний хірургічний підхід є здійснимим і безпечним (середня крововтрата  $800 \pm 81,6$  мл, відсутність ускладнень за шкалою Clavien - Dindo  $\geq$  III). Негативного впливу препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії у хворих за відсутністю обох надниркових залоз виявлено не було. Ми представили два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них, уперше у світовій літературі, описує синхронне внутрішньовенне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Таким чином, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах НКР в наднирковій залозі.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що дисертаційна робота містить систематизований і сучасний підхід для вирішення наукового завдання, яке передбачає підвищення якості лікування хворих на нирково-клітинний рак з адренальними метастазами.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання про структуру синхронної іпсилатеральної патології надниркової залози у пацієнтів з НКР. Зокрема, продемонстрована частота злоякісної патології надниркової залози в групах органозберігаючої хірургії і радикальної нефректомії, а також клініко-морфологічні особливості адренальних метастазів.

Оцінено прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пацієнтів і пухлин у плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у хворих на нирково-клітинний рак.

Проведена порівняльна оцінка параметрів виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів. Продемонстровано прогностичне значення клініко-морфологічних параметрів пухлин і пацієнтів відносно загальної виживаності.

Уперше представлені результати органозберігаючої хірургії адренальних метастазів НКР, оцінені здійсненність і безпека цього

хірургічного підходу. Уперше розроблена шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії при пухлинах надниркової залози.

Описані рідкісні форми метастазів у наднирковій залозі, зокрема у пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням адренальних вогнищ. Продемонстрована можливість таргетної терапії у хворих з адреналопривним станом.

*Практичне значення* отриманих результатів полягає у тому, що вивчення і узагальнення клінічного досвіду лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами дало можливість виокремити оптимальні хірургічні підходи відносно різних форм метастазів у наднирковій залозі.

Оцінка найбільш інформативних чинників диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом дозволяє більш точну ідентифікацію синхронної злоякісної патології в іпсилатеральній наднирковій залозі. Розроблені статистичні моделі дозволяють прогнозування важких післяопераційних ускладнень і загальної виживаності у хворих з адренальними метастазами НКР. Опис рідкісних форм ізольованих адренальних метастазів НКР, зокрема синхронних двобічних вогнищ, а також їх внутрішньовенозне поширення, поглиблює існуючі клінічні знання в онкоурології та пропонує можливі лікувальні підходи до цієї патології.

Оцінка здійсненності та безпеки адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з НКР дозволяє ретельніший вибір показань до використання даної хірургічної тактики. Розроблена шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії дає можливість прогнозувати успішність певної операції у конкретного пацієнта, а також є об'єктивним інструментом при порівняльному аналізі результатів подібних операцій у різних клінічних центрах.

*Ключові слова:* нирково-клітинний рак, адренальні метастази, адреналзберігаюча хірургія, іпсилатеральна адренальна патологія.

## ABSTRACT

*Balarabe U. M.* Optimization of treatment of renal cell carcinoma with adrenal metastases. – Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of philosophy in specialty 222 “Medicine”, specialization “Urology”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021. The dissertation will be defended at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis deals with a very acute scientific problem of improving the quality of treatment of renal cell carcinoma with adrenal metastases by developing optimal surgical tactics based on the study of various clinical, morphological, and prognostic parameters of these patients. To achieve this goal, we conducted several studies on various aspects of adrenal metastasis in 118 patients with renal cell carcinoma.

The first study examined the general structure of ipsilateral adrenal pathology in 108 patients who underwent both renal cell carcinoma surgery and ipsilateral adrenal surgery (resection or adrenalectomy). We analyzed the types of pathology which existed in these clinical situations, and the features of surgical interventions. Further, we isolated from the whole number of examined people, 12 patients with synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma and 59 patients with adrenal adenomas. Then we analyzed their clinical and morphological features (according to the symptomatic picture, characteristics of the main renal tumor and visual parameters of the adrenal centers) in the comparative aspect.

The second part of the study evaluated the oncological results in patients with renal cell carcinoma and adrenal metastases. Overall and progression-free survival rates were compared in 12 patients with synchronous ipsilateral metastases, in 4 patients with synchronous bilateral metastases, in 6 patients with metachronous metastases, and in 59 patients with adrenal adenomas.

The third part of the dissertation study included a comparative evaluation of the results of organ sparing surgery in 8 patients with adrenal metastases and in 8

patients with adrenal adenomas. At the same time, an original scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery for adrenal tumors was created empirically.

The fourth part of the work was dedicated for studying the clinical features of rare forms of adrenal metastases in 12 patients (synchronous adrenal metastases,  $n = 4$ , the spread of adrenal metastases into the venous bed,  $n = 2$ , and metachronous contralateral metastases,  $n = 6$ ).

The share of synchronous malignant pathology of the ipsilateral adrenal gland in patients with renal cell carcinoma with indications for adrenalectomy was 25%. In relation to all 2084 operated patients with renal cell carcinoma, this figure did not exceed 1.3%. In the organ sparing surgery group it was much lower and was equal to 0.2%, while in the radical nephrectomy group it reached 2.2%.

Prognostic value in terms of differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas in patients with renal cell carcinoma showed only one parameter: intravenous renal tumor. The characteristics of the adrenal formations themselves were not objective prognostic parameters. Ipsilateral adrenalectomy is indicated only in patients with renal tumors spreading to the renal or inferior vena cava.

The overall level of intra- and postoperative complications in the removal of renal cell carcinoma with bulky adrenal glands reached 19.8% and 16%, respectively. There were no significant differences in intraoperative complications in the subgroups of adrenal metastases and adenomas. Comparing these subgroups with respect to postoperative complications revealed a significant advantage in the number ( $p < 0.021$ ) and severity in patients with metastatic adrenal lesions. These differences varied significantly in the assessment of complications on the scale Clavien - Dindo  $\geq$  III ( $p < 0.015$ ). Among the studied factors in the prognosis of postoperative complications, the most important were the volume of intraoperative blood loss  $> 1\text{ l}$  ( $F = 10.189$ ) and the size of the renal tumor  $> 10\text{ cm}$  ( $F = 5.201$ ).

The median overall survival of patients with various forms of adrenal metastases during renal cell carcinoma was  $28.0 \pm 0.72$  months, while the median survival without tumor progression was  $16.0 \pm 0.56$  months. The indicators of 3-

year overall survival and progression-free survival did not exceed 52.4% and 19.0%, respectively. Objective differences in survival between patients of all studied subgroups (synchronous ipsilateral, synchronous bilateral and metachronous metastases) were not defined. The greatest prognostic value for overall survival in patients with various forms of adrenal metastases were such parameters as kidney tumor size  $> 7$  cm ( $F = 4.632$ ), intraoperative blood loss  $> 1$  l ( $F = 8.444$ ), the presence of a tumor of the upper pole of the kidney ( $F = 10.102$ ), and intravenous spread of renal neoplasm ( $F = 8.444$ ).

Evaluation of organ sparing surgery results showed that with an average size of adrenal formations of  $17.8 \pm 6.2$  mm, peripheral localization of the tumor in the adrenal gland occurred in only 43.8% of patients, and the volume of adrenal remnant after resection was less than 30% in 37.5% of cases. Damage to the main adrenal vein was noted in 18.8% of cases. No postoperative complications of Clavien - Dindo  $\geq$  III gradation were identified. The median overall survival in the metastasis group did not exceed 20 months. In the group of adrenal adenomas, this figure was 8.5 months longer. The level of local recurrences in the rest of the adrenal gland after organ sparing surgery of adrenal metastases reached 25%, which indicates the need for careful selection of indications for this surgical approach.

The proposed scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery of adrenal tumors VSLP allows to identify 4 types of operations based on the results of visual examinations (multi-spiral or multislice computed tomography, magnetic resonance imaging).

In patients with synchronous bilateral metastases to the adrenal glands, a one-step surgical approach is feasible and safe (average blood loss  $800 \pm 81.6$  ml, no complications of gradation according to Clavien - Dindo  $\geq$  III). There was no negative effect of targeted therapy drugs on the results of hormone replacement therapy in patients with the absence of both adrenal glands. We presented two rare clinical observations of intravenous spread of adrenal metastases of renal cell carcinoma. One of them describes the synchronous intravenous spread of bilateral

adrenal metastases of renal cell carcinoma, which is presented in the world medical literature for the first time. Thus, it is necessary to take into account the possibility of the existence of tumor venous blood clots in metastases of renal cell carcinoma to the adrenal glands.

The scientific novelty of the obtained results is that the thesis contains a systematic and modern approach to solving the scientific problem, which involves improving the quality of treatment of patients with renal cell carcinoma with adrenal metastases.

The obtained results of the scientific research allowed to supplement the clinical knowledge about the structure of synchronous ipsilateral pathology of the adrenal gland in patients with renal cell carcinoma. In particular, the frequency of malignant pathology of the adrenal gland in the groups of organ sparing surgery and radical nephrectomy, as well as clinical and morphological features of adrenal metastases were demonstrated.

The prognostic value of various clinical and morphological parameters of patients and tumors in terms of differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas in patients with renal cell carcinoma was estimated.

We conducted a comparative assessment of survival parameters in patients with different forms of adrenal metastases. The prognostic value of clinical and morphological parameters of tumors and patients in relation to overall survival was demonstrated.

For the first time the results of organ sparing surgery of adrenal metastases of renal cell carcinoma have been presented, the feasibility and safety of this surgical approach have been estimated. For the first time, a scale to assess the complexity of adrenal surgery in adrenal tumors has been developed.

Rare forms of metastases to the adrenal glands were described, in particular in patients with intravenous adrenal foci. The possibility of targeted therapy in patients with adrenal advancing condition was demonstrated.

*The practical significance* of the obtained results is that the study and generalization of clinical experience in the treatment of renal cell carcinoma with

adrenal metastases allowed to identify optimal surgical approaches for various forms of metastases to the adrenal glands.

Evaluation of the most informative factors in the differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas allows more accurate identification of synchronous malignancy in the ipsilateral adrenal gland. The developed statistical models allow predicting severe postoperative complications and overall survival in patients with adrenal metastases of renal cell carcinoma. The description of rare forms of isolated adrenal metastases of renal cell carcinoma, in particular synchronous bilateral foci, as well as their intravenous distribution, deepens the existing clinical knowledge in oncological urology and suggests possible therapeutic approaches to this pathology.

Evaluation of the feasibility and safety of adrenal sparing surgery in patients with renal cell carcinoma allows a more careful choice of indications for the use of this surgical tactics. The developed scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery let us predict the success of a particular operation in a particular patient, and is also an objective tool for comparative analysis of the results of such operations in different clinical centers.

*Key words:* renal cell carcinoma, adrenal metastases, adrenal sparing surgery, ipsilateral adrenal pathology.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### ***Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Shchukin D. V., Lesovoy V.N., Balarabe U. M., Khareba G.G., Antonian I.M., Kopytsya M.P., Narahatyi A. I., Shus A. V. Adrenal metastases of renal cell carcinoma with intravenous tumor thrombi of the inferior vena cava (two case reports with literature review). *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 3: 126-135. (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
2. Баларабе У., Щукин Д.В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6(2): 58–65. (Здобувач особисто проаналізував ефективність

*застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*

3. Щукин Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесовая А. В. Резекция надпочечников в лечении адренальных метастазов и аденом у пациентов с почечно - клеточным раком. *Вісник морської медицини*. 2021; 3(92): 66-74. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*
4. Баларабе У., Лесовая А. В. Анализ ипсилатеральной адrenalной патологии у пациентов с почечно-клеточным раком. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6; 4(32): 70-77. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*
5. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В. Клинико-морфологические особенности адrenalных метастазов почечно-клеточного рака. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (4):108:50-56. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*

#### ***Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

6. Баларабе У, Щукин Д. В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р. 2020; 24(3):242-243.
7. Баларабе Умар Мохаммед Актуальные вопросы адrenalного метастазирования почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. online наук.-практ. конференції. м. Харків 9-10 вересня, 2020; 34-37.
8. Баларабе У.М Структура адrenalної патології у пацієнтів з нирковоклітинним раком. “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” Мат. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру. м. Харків 18 лютого 2020; 12-13.
9. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В., Лесовая А.В. Анализ клинико-морфологических особенностей адrenalных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення,

проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. м. Харків, 2021; 35-40.

10. Баларабе У., Щукин Д.В., Лесовая А.В. Лечение синхронных билатеральных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2021; 40-43.
11. Щукин Д.В., Баларабе У., Лесовая А.В., Хареба Г.Г., Стецишин Р.В. Резекция надпочечников в лечении объемных адренальных образований у пациентов с почечно-клеточным раком. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р. 2021; 25(3):233-235.

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
Розділ 1 АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАЗАМИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ В НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ.....	24
1.1 Загальні питання адренального метастазування НКР....	24
1.2 Структура адренальної патології у пацієнтів з НКР.....	28
1.3 Прогнозування можливого ураження надниркових залоз у пацієнтів з НКР за допомогою характеристик ниркової пухлини.....	29
1.4 Диференціальна діагностика адренальної патології у пацієнтів з НКР за допомогою методів медичної візуалізації.....	32
1.5 Онкологічні результати й хірургічні особливості лікування пацієнтів з метастазами НКР в надниркові залози.....	35
1.6 Надниркова недостатність у пацієнтів після адреналектомії з одного боку.....	37
1.7 Органозберігаюча хірургія адренальних новоутворень....	39
1.7.1 Загальні питання адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз .....	39
1.7.2 Органозберігаюча хірургія адренальних метастазів НКР	43
1.8 Рідкісні форми адренальних метастазів.....	44
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	46
2.1 Дизайн дослідження.....	46
2.2 Характеристики пацієнтів.....	48
2.3 Характеристики пухлин.....	50
2.4 Характеристика методів обстеження.....	52
2.5 Характеристика методів хірургічного лікування.....	53
2.6 Характеристика ускладнень.....	54
2.7 Статистична обробка результатів.....	54
Розділ 3 АНАЛІЗ АДРЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО-КЛІТИННИМ РАКОМ	56
3.1 Адренальна патологія з іпсилатерального боку у пацієнтів, що оперуються з приводу нирково-клітинного раку.....	56

3.2	Особливості синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів НКР.....	64
3.3	Порівняльний аналіз пацієнтів і пухлин в групах адренальних метастазів і неметастатичних об'ємних утворень.....	66
Розділ 4	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АДРЕНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ.....	76
4.1	Ускладнення.....	76
4.2	Аналіз виживаності.....	84
4.2.1	Вживаність пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами в порівняльному аспекті з виживаністю пацієнтів з синхронними іпсилатеральними аденомами...	84
4.2.2	Вживаність пацієнтів з різними формами адренальних метастазів.....	91
Розділ 5	ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧА ХІРУРГІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В ЛІКУВАННІ АДРЕНАЛЬНИХ МЕТАСТАЗІВ І АДЕНОМ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО-КЛІТИННИМ РАКОМ.....	102
5.1	Результати органозберігаючої хірургії адренальних об'ємних утворень у пацієнтів з НКР.....	102
5.2	Оцінка складності адреналзберігаючої хірургії.....	113
Розділ 6	РІДКІСНІ ФОРМИ АДРЕНАЛЬНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ..	118
6.1	Ізольовані синхронні білатеральні метастази нирково-клітинного раку.....	118
6.2	Адренальні метастази нирково-клітинного раку з внутрішньовенозними пухлинними тромбами нижньої порожнистої вени (НПВ).....	128
6.3	Хірургія метакронних адренальних метастазів НКР.....	143
Розділ 7	АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДРЕНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ.....	154
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	160
	ВИСНОВКИ.....	175
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	177
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	179
	Додаток А.....	201

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АКТГ	–	адренокортикотропний гормон
АТ	–	артеріальний тиск
КТ	–	комптерна томографія
МДКТ	–	мультидетекторна комптерна томографія
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НКТ	–	нирково-клітинний рак
НПВ	–	нижня порожниста вена
УЗД	–	ультразвукова діагностика
VHL	–	von Hippel-Lindau

## ВСТУП

### Актуальність теми

Проблема адренальних метастазів і необхідність рутинного проведення іпсилатеральної адреналектомії при радикальній нефректомії у пацієнтів з нирково-клітинним раком (НКТ) активно дискутується впродовж останніх 50 років. Проте, незважаючи на активне вивчення цієї патології, залишається безліч питань, які вимагають подальших досліджень.

Догма про обов'язковість видалення іпсилатеральних надниркових залоз при хірургічному лікуванні пухлин нирок сформувалася в 70-і роки ХХ століття на підставі робіт Robson Ch.J. et al. (1969) і Skinner D.G. et al. (1978), коли вважалося, що рівень адrenalного ураження досягає 10%. Сучасні дослідження показують, що сфера адrenalного ураження, зазвичай, не перевищує 3% (Siemer S., et al. 2004), а при пухлинах нирки розмірами більше 7 см - 4,4% (Kutikov A. et al. 2011). Вивчення частоти контралатеральних метастазів продемонструвало, що вона досягає 1%. Але деякі автори вважають, що ризик ураження контралатеральних надниркових залоз такий самий, як і іпсилатеральних. Інформація про ізольовані білатеральні метастази НКТ обмежена приблизно двома десятками повідомлень.

Хоча необхідність іпсилатеральної адrenalектомії при виконанні радикальної нефректомії нині оспорюється більшістю дослідників, існує певна частина пацієнтів, яка може мати деякі переваги в онкологічних результатах при видаленні надниркових залоз (Weight CJ et al 2011; Nason GJ et al. 2015; Yarp SA et al ., 2013). Проте, прогностичні чинники адrenalного метастазування вивчені ще недостатньо, що не дозволяє точно визначити показання до використання цієї онкологічної тактики. Нині ці параметри не досліджені у пацієнтів з НКТ, які мають об'ємні утворення різного генезу в іпсилатеральній наднирковій залозі.

Треба враховувати вкрай погану виживаність хворих з адrenalними метастазами, яка становить в середньому 10-15 місяців. Тому вивчення

параметрів виживаності у пацієнтів з різними видами метастазів в надниркові залози є важливим питанням цього розділу онкоурології.

Сучасна тенденція розширення показань до використання органозберігаючих утручань почала активно реалізовуватися в адренальній хірургії (Zografos G.N. et al 2010). Ці операції нині застосовуються при лікуванні кіст, аденом і навіть феохромоцитом надниркових залоз (Као S.C. and Pinto A., 2015). Можливість виконання резекції надниркових залоз при його метастатичному ураженні залишається дискутабельним питанням як з технічної, так і з онкологічної точки зору і, поза сумнівом, потребує подальшого дослідження. Нині не існує шкали складності виконання адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз. Цей факт свідчить про необхідність розроблення цього прогностичного інструменту.

Лікувальна тактика у пацієнтів з рідкісними формами адренальних метастазів, зокрема з іпсилатеральними і контралатеральними метакронними або із синхронними білатеральними метастазами, а також з метастазами, які мають макроскопічне внутрішньовенозне поширення, зазвичай, визначається індивідуально на підставі показників адренальної функції, стану хворого й параметрів інвазивності пухлини (Piotrowicz S. et al., 2015 ; Ozturk H., 2015). Лікувальні рішення у цих пацієнтів не завжди бувають однозначними, оскільки у більшості випадків лікар стикається з дуже складними клінічними ситуаціями. До цього часу у світовій літературі є лише поодинокі повідомлення про хірургічне лікування адренальних метастазів нирково-клітинного раку з поширенням в ниркову або нижню порожнисту вену (Piotrowicz S. et al., 2015; Ploumidis A. et al., 2015). Ця обставина свідчить про необхідність активного вивчення й систематизації інформації про цю рідкісну патологію, що сприятиме вдосконаленню лікувальної стратегії і поліпшенню онкологічних результатів.

Усе вище перелічене визначає актуальність планованого наукового дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до НДР кафедр хірургічного профілю Харківського національного медичного університету на тему «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень», № держреєстрації 0116U004991, у якій здобувач був виконавцем та його власне дослідження стало фрагментом цієї науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження:** підвищення якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

#### **Завдання дослідження :**

1. Дослідити структуру адренальної патології у пацієнтів з нирково-клітинним раком, яким виконувалися синхронні хірургічні втручання на нирці та іпсилатеральній наднирковій залозі.
2. У порівняльному аспекті оцінити клініко-морфологічні параметри синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів нирково-клітинного раку і аденом, а також представити їх прогностичне значення.
3. Провести аналіз інтра- і післяопераційних ускладнень у пацієнтів з адренальними метастазами і аденомами.
4. Вивчити віддалені онкологічні результати й інформативність чинників прогнозу виживаності у пацієнтів з адренальними метастазами нирково-клітинного раку.
5. Оцінити здійснимість і безпеку адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з нирково-клітинним раком і об'ємними утвореннями в надниркових залозах, а також розробити оригінальну шкалу оцінки складності цих операцій.

6. Дослідити результати лікування пацієнтів із рідкісними формами адренальних метастазів, включаючи метакронні іпси- і контралатеральні, синхронні білатеральні, а також метастази з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням.

**Об'єкт дослідження:** пацієнти з адренальними метастазами нирково-клітинного раку.

**Предмет дослідження:** особливості клінічного перебігу нирково-клітинного раку з об'ємними утвореннями в надниркових залозах, рівень інтра- і післяопераційних ускладнень, віддалені онкологічні результати (загальна і вільна від прогресії виживаність, рівень локальних рецидивів пухлини), адреналзберігаюча хірургічна тактика, функціональний стан надниркових залоз.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, лабораторні, інструментальні (радіологічні), морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційна робота містить систематизований і сучасний підхід до вирішення наукового завдання, яке передбачає підвищення якості лікування пацієнтів, що страждають на нирково-клітинний рак з адренальними метастазами.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання про структуру синхронної іпсилатеральної патології надниркової залози у пацієнтів з нирково-клітинним раком. Зокрема, продемонстрована частота злоякісної патології надниркової залози в групах органозберігаючої хірургії і радикальної нефректомії, а також клініко-морфологічні особливості адренальних метастазів.

Оцінено прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пацієнтів і пухлин в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у хворих з нирково-клітинним раком.

Проведено порівняльне оцінювання параметрів виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів. Продемонстровано прогностичне

значення клініко-морфологічних параметрів пухлин і пацієнтів щодо загальної виживаності.

Уперше представлено результати органозберігаючої хірургії адренальних метастазів ПКР, оцінено здійсненність і безпеку цього хірургічного підходу. Уперше розроблено шкалу оцінювання складності адреналзберігаючої хірургії при пухлинах надниркової залози.

Описано рідкісні форми метастазів у надниркові залози, включаючи пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням адренальних вогнищ. Продемонстровано можливість таргетної терапії у хворих з адреналопривним станом.

**Практичне значення отриманих результатів.** Вивчення й узагальнення клінічного досвіду лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами дало можливість виокремити оптимальні хірургічні підходи відносно різних форм метастазів у надниркові залози.

Оцінка найбільш інформативних чинників диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом дозволяє точніше ідентифікувати синхронну злоякісну патологію в іпсилатеральній наднирковій залозі.

Розроблені статистичні моделі дозволяють прогнозування важких післяопераційних ускладнень і загальної виживаності у хворих з адренальними метастазами нирково-клітинного раку.

Опис рідкісних форм ізольованих адренальних метастазів нирково-клітинного раку, включаючи синхронні двосторонні вогнища, а також їх внутрішньовенозне поширення, розширює існуючі клінічні знання в цій області та представляє можливі лікувальні підходи відносно цієї патології.

Оцінка здійсненності та безпеки адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з нирково-клітинним раком дозволяє точніший вибір показань до використання даної хірургічної тактики. Розроблена шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії дає можливість прогнозувати здійсненність і успішність певної операції у конкретного пацієнта, а також є об'єктивним

інструментом при порівняльному аналізі результатів подібних операцій в різних клінічних центрах.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в практику роботи КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» (м. Харків), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків), КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О. О. Шалімова» ХМР (м. Харків), використовуються в навчальному процесі на кафедрі урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза Харківського національного медичного університету, кафедрі урології та дитячої урології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий вклад претендента.** Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані літературні джерела. Спільно з науковими керівниками визначені основні напрями наукового дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, проаналізовані основні результати. Здобувачем самостійно створена база даних, проведена статистична обробка, науковий аналіз, інтерпретація отриманих даних і сформульовані висновки дисертаційної роботи. Автором підготовлені до друку наукові статті та тези виступів.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації публікувалися, доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференціях: «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р.; «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» м. Харків 9-10 вересня, 2020; «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки» м. Харків 18 лютого 2020; «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» м. Харків, 2021; «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 5 статей, з них: 4 – у наукових фахових виданнях, 1 стаття у виданні, що цитується наукометричною базою «SCOPUS», 6 тез. Матеріали дисертаційної роботи повідомлені на 5 науково-практичних конференціях.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження; 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 189 джерел. Дисертацію ілюстровано 31 таблицею, 18 рисунками, 8 графіками та 4 схемами.

## Розділ 1

# АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАЗАМИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ В НАДНИРКОВІ ЗАЛОЗИ

### 1.1. Загальні питання адренального метастазування НКР

Нирково-клітинний рак є одним з найбільш поширених онкоурологічних захворювань, якого в 2018 році у всьому світі було представлено більше, ніж 400000 нових випадків і 175000 смертей [1, 2]. Довгий час адренальні метастази НКР вивчалися і розглядалися виключно з позицій вирішення питання щодо необхідності виконання іпсилатеральної адреналектомії, як інтегральної частини радикальної нефректомії. Цей підхід здається виправданим, оскільки надниркова залоза і нирка, розташовані з одного боку і мають єдину або сполучену систему венозного відтоку і лімфатичного дренажу [3,4]. До того ж, анатомічна близькість цих органів може сприяти прямому поширенню ниркового новоутворення на тканину надниркової залози [5]. Тому проблема синхронної іпсилатеральної адреналектомії активно дискутується упродовж більше ніж 50 років [6]. Проте, незважаючи на активний науковий і клінічний інтерес до цієї патології, залишаються питання, які вимагають подальших досліджень.

Догма про обов'язковість видалення іпсилатеральної надниркової залози при хірургічному лікуванні пухлин нирок сформувалася в 70-і роки двадцятого століття на підставі робіт Robson Ch.J. et al. (1969) і Skinner D.G. et al. (1972), коли вважалося, що рівень адренального ураження перевищує 10% [7,8]. Саме ці дослідження постулювали принцип іпсилатеральної адреналектомії з метою максимальної радикальності втручання. Незважаючи на невелику кількість пацієнтів і слабкий рівень доказовості, ці роботи кардинально змінили стратегію хірургічного лікування пухлин нирок на багато подальших років. Але в епоху, коли візуальна діагностика обмежувалася оглядовою і внутрішньовенною урографією, а пухлини нирок

виявлялися в переважній кількості випадків у III-IV стадії, такий підхід знайшов багато прибічників і, поза сумнівом, був виправданий.

Проте, впродовж останніх тридцяти років значно змінилися технології візуальної діагностики, включаючи ультрасонографію, мультидетекторну комп'ютерну томографію (МДКТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ). На сучасному етапі ці методи дозволяють набагато точніше охарактеризувати стан надниркових залоз і виявити адренальні новоутворення розмірами до 1 см. Тому показання до адреналектомії при хірургічному видаленні пухлин нирок почали активно переглядатися.

Головними аргументами проти видалення надниркової залози вважаються низька частота іпсилатеральних адренальних метастазів і високе негативне значення сучасних методів візуалізації цієї патології, що передбачає, до операції, включаючи МДКТ і МРТ [9-12]. Треба також враховувати можливість адренальної недостатності після видалення однієї з двох надниркових залоз, схожу частоту метастазування НКР в іпси- і контралатеральні надниркові залози, відсутність виразних відмінностей виживаності пацієнтів з адреналектомією і без неї, а також низьку частоту ізольованих адренальних метастазів, слідством чого є несприятливі онкологічні результати у більшості хворих цієї групи [13-18].

Більшість досліджень, присвячених вивченню частоти синхронних іпсилатеральних метастазів НКР, відносяться до другої половини 90-х років двадцятого століття або на першу половину 2000-х років (табл 1.1) [19-32].

Аналіз літературних даних продемонстрував, що цей параметр мав значні варіації (від 1,4% до 7,1%) та істотно відрізнявся в роботах, проведених в різні історичні періоди. Автори, які ретроспективно досліджували рівні адренального метастазування у пацієнтів, що лікувалися з приводу НКР, виявили виразний зв'язок між зменшенням розмірів ниркових пухлин і частотою адренальних метастазів.

**Рівні синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів НКР за даними літературних джерел**

Автори	Рік дослідження	% метастазів
Sagalowsky et al. [19]	1994	4,3
Leibovitch et al. [20]	1995	1,9
Bretheau et al. [21]	1998	4,0
von Knobloch et al. [22]	1999	3,2
Wunderlich et al. [23]	1999	1,4
Tsui et al. [24]	2000	5,7
Paul et al. [25]	2001	3,1
Ito et al. [26]	2002	4,7
Kuczyk et al. [27]	2002	3,3
Moudouni et al. [28]	2003	7,1
Autorino R et al. [29]	2003	4,1
Siemer et al. [30]	2004	5,5
Yokoyama et al. [31]	2005	2,8
Antonelli et al. [32]	2006	2,7

Так, в роботі Siemer і співавт. виявлено, що в період з 1980 по 1985 роки рівень адренальних метастазів дорівнював 8,5% при середньому розмірі новоутворень нирки 8,5 см [30]. Але, впродовж 1995-2000 років ці показники відповідно не перевищували 2,4% і 5,1 см.

Усі сучасні дослідження вказують, що частота іпсилатерального адренального метастазування нирково-клітинного раку має низькі значення і з часом продовжує зменшуватися. Так, за даними Kutikov і співавт. частота цієї проблеми не перевищує 4,4% при пухлинах розмірами більше 7 см [33]. Weight і співавт. при вивченні 4018 пацієнтів з пухлинами різних стадій і розмірів продемонстрували, що сфера адренальних метастазів складає не

більше 2,2% [34]. Розвиток метакронних метастатичних вогнищ виявлених у 3,7% пацієнтів при медіані спостереження 3,7 роки від моменту хірургії.

У роботі Nason G.J. et al., що включала 579 пацієнтів з середнім розміром пухлини нирки 6,45 см і переважно з місцево-непоширеними новоутвореннями (75% у стадії T1-T2), іпсилатеральне адренальне залучення пухлиною мало місце тільки в 1,9% випадків [35]. Цікавою особливістю цієї роботи є період спостереження за пацієнтами, який досягав 13 років. При цьому авторам вдалося провести порівняльний аналіз параметрів виживаності пацієнтів, яким або проводилася іпсилатеральна адреналектомія, або ні. Виявлено, що загальна й канцерспецифічна виживаність хворих, у яких іпсилатеральна надниркова залоза збережена, була достовірно краща, ніж у групі іпсилатеральної адреналектомії.

У недавньому дослідженні Lavi A. et al. серед 2759 хворих, які піддалися радикальній нефректомії, синхронна адреналектомія була виконана в 30,1% випадків [36]. При патологічному дослідженні адренальне ураження було ідентифіковане у 3,7% пацієнтів (від усієї вивченої популяції) і у 12,3% (від вибірки адреналектомії).

Оцінка сфери синхронної іпсилатеральної адреналектомії у пацієнтів, яким здійснювалася органозберігаюча хірургія з приводу нирково-клітинного раку, проведена групою дослідників з Клівленда [37]. Було виявлено, що серед 2065 пацієнтів з парціальною нефректомією супутня адреналектомія мала місце в 48 (2,3%) випадках. Тільки у 12,5% спостережень виявлена наявність злоякісної патології надниркової залози. Автори роблять висновок, що адреналектомія не повинна виконуватися в звичайному порядку під час органозберігаючого хірургічного втручання на нирці навіть при пухлинах верхнього полюса. Вони рекомендують супутню адреналектомію тільки за наявності підозри на ураження надниркових залоз, яке виявлене рентгенологічно або інтраопераційно. Використання цих критеріїв дозволило уникнути адреналектомії більш ніж у 97% пацієнтів, що перенесли парціальну нефректомію.

## 1.2. Структура адренальної патології у пацієнтів з НКР

Вищенаведені дані були присвячені виключно гістологічно підтвердженим метастазам нирково-клітинного раку. Проте, в реальній клінічній практиці хірурги доводиться стикатися з дещо іншою ситуацією - об'ємним утворенням у наднирковій залозі [38,39,40]. Частота виявлення і спектр доброякісної адренальної патології у пацієнтів з НКР і іпсилатеральним синхронним утворенням в наднирковій залозі ще не були детально вивчені [41,42,43].

Так, Bahrami A. et al. при ретроспективному аналізі 550 радикальних нефректомії з іпсилатеральною адреналектомією було виявлено 80 (14,5%) випадків співіснування новоутворень у нирках і надниркових залозах [44]. Ниркові утворення у цих пацієнтів включали 76 (95%) НКР, 3 (3,8%) онкоцитомі і 1 (1,2%) злоякісна феохромоцитома надниркової залози з ураженням нирки. Хоча при макроскопічному дослідженні всі новоутворення надниркових залоз у хворих на НКР були підозрілі на метастази, при фінальному гістологічному дослідженні у 56% з них виявлені доброякісні утворення (в основному аденома або гіперплазія надниркових залоз). Злоякісне ураження за рахунок НКР було зафіксоване тільки в 43% спостережень. Доброякісна і злоякісна природа адренальної патології у пацієнтів з НКР не могла бути диференційована на підставі розміру надниркових залоз. Враховуючи можливість виявлення невеликих метастатичних вогнищ, автори рекомендують приділяти особливу увагу ретельному макроскопічному і мікроскопічному дослідженню надниркових залоз. Вони також звертають увагу на можливу наявність рідкісних і незвичайних комбінацій синхронної патології нирок і надниркових залоз, таких як НКР і гістоплазмоз надниркових залоз, НКР і адренальна мієлоліпома, онкоцитома нирки і феохромоцитома надниркової залози.

Peters I. et al. при ретроспективному дослідженні даних 2720 пацієнтів виявили, що синхронна адреналектомія була виконана в 20,2% спостережень [45]. Синхронні метастази при цьому виявлені в 5,3% випадків. У інших

пацієнтів гістологічно верифіцировані кортикальні аденоми або доброякісна гіперплазія.

Розглядаючи поширеність новоутворень надниркових залоз, треба відмітити, що вони зустрічаються в загальній популяції досить часто - від 3% до 5% за даними досліджень аутопсій і від 0,5% до 10% за даними робіт, що використали комп'ютерну томографію з контрастним посиленням [46,47,48]. Найбільш частими пухлинами надниркової залози є адренальні аденоми, які частіше виявляються в літньому віці [49]. Вірогідність виявлення аденоми надниркової залози складає 0,2% у тридцятирічних людей, тоді як у вісімдесятирічних вона збільшується до 7% [50]. Переважна більшість аденом є такими, що не функціонують, проте у частини хворих вони можуть секретувати підвищену кількість гормонів. Тому, при виявленні адренальної маси потрібне виконання двох етапів диференціально-діагностичного процесу: виключення гормональної активності пухлини і диференціації між доброякісним і злоякісним новоутворенням [51,52,53]. Точне визначення злоякісного характеру об'ємного процесу в наднирковій залозі має особливе значення у пацієнтів з наявністю синхронної пухлини у будь-якому іншому органі. Це важливо як для лікувальної тактики, так і для прогнозу пацієнта.

### **1.3. Прогнозування можливого ураження надниркових залоз у пацієнтів з НКР за допомогою характеристик ниркової пухлини**

Прогнозування метастатичного ураження надниркових залоз при нирково-клітинному раку на підставі різних клініко-морфологічних параметрів вивчалось у багатьох роботах. Зокрема, високе прогностичне значення було продемонстроване у такого чинника, як наявність інших віддалених або регіональних лімфатичних метастазів [22; 27, 28, 14, 30, 36]. Проте, найбільший інтерес викликають інші прогностичні параметри, які можна виявити у пацієнтів з ізольованими адренальними метастазами. Гістологічна структура, а також локалізація ниркової пухлини не були достовірними прогностичними ознаками в переважній більшості робіт.

Проте, Lavi A. et al. виявили прогностичне значення високих показників градації Fuhrman і світлоклітинної гістології [36].

Хоча середній розмір ниркових пухлин з адренальними метастазами був вищий, ніж у пацієнтів без метастатичного ураження, статистично значимі відмінності по цьому параметру були зафіксовані тільки в одному дослідженні [25]. Проте, усі автори сходяться на думці, що при малих розмірах ниркової пухлини адренальне метастазування спостерігається у край рідко. При пухлинах  $\leq 20$  мм воно не було описане в жодному з досліджень, тоді як розмір ниркового новоутворення  $\leq 40$  мм був виявлений у декількох пацієнтів з різних робіт [30, 36].

Мультифокальність ниркової пухлини вивчалася лише окремими авторами. При цьому незалежне прогностичне значення цей чинник мав тільки в дослідженні Kuczyk M. [27]. Цікаво, що Tsui K.H. et al., а також Paul R. et al. виявили позитивну кореляцію між білатеральністю пухлинного процесу в нирках і частотою виявлення адренальних метастазів [24].

У роботі Alamdari F.I. and Ljungberg B. значимими прогностичними чинниками наявності іпсилатеральних адренальних метастазів були наступні параметри: чоловіча стать, венозна інвазія, а також поширення новоутворення на ниркову капсулу і паранефральний жир [54]. Локалізація і розмір ниркової пухлини не продемонстрували статистичної достовірності.

Необхідно відмітити, що більшість випадків адренальних метастазів були описані у пацієнтів з інвазивними формами ниркових пухлин. При цьому найбільш вагоме значення продемонструвала така ознака, як внутрішньовенозне макроскопічне поширення НКР (табл. 1.2).

Цікаво, що в роботі Tsui K.H. et al. поєднання внутрішньовенозної інвазії і адренальних метастазів набагато частіше спостерігалось в групі лівобічних пухлин [24]. Результати досліджень, які включали мультиваріантний статистичний аналіз чинників прогнозування адренальних метастазів представлені в таблиці 1.3.

Таблиця 1.2

**Внутрішньовенозне поширення ниркової пухлини у пацієнтів з  
адренальними метастазами НКР**

	Прогностична значущість/частота в популяції з метастазами
Kuczyk et al. [27]	Значимий прогностичний чинник
Moudouni S.M et al. [28]	60%
Siemer S. et al. [30]	51,8%
Paul R. et al. [25]	57,7%
Tsui K.H. et al. [24]	47,6%
Alamdari F.I. and Ljungberg B. [54]	Значимий прогностичний чинник
Lavi A. et al. [36]	Значимий прогностичний чинник

Таблиця.1.3

**Результати досліджень, які включали мультиваріантний  
статистичний аналіз чинників прогнозування адренальних метастазів**

Дослідження	Чинники прогнозу
Kuczyk et al. [27]	Віддалені метастази, мультифокальність і внутрішньовенозне поширення пухлини
Kobayashi et al [14]	Висока гістологічна градація пухлини, наявність регіональних і віддалених метастазів
Paul et al. [25]	Віддалені метастази і розмір ниркової пухлини більше 8 см
Moudouni et al. [28]	pT стадія пухлини, лімфатичні і віддалені метастази
Lavi A. et al. [36]	Високий пухлинний тромб, висока T-стадія пухлини, лімфатичні метастази, градація за Fuhrman, світлоклітинна гістологія

Звертає на себе увагу, що в усіх роботах представлено значення віддалених і лімфатичних метастазів. У дослідженнях Kuczyk et al. і Lavi A. et al. серед декількох прогностичних параметрів виділяється внутрішньовенозна інвазія НКР. Причому Lavi A. et al. представляють значення високих пухлинних тромбів і високої T-стадії пухлини.

#### **1.4. Диференціальна діагностика адренальної патології у пацієнтів з НКР за допомогою методів медичної візуалізації**

Останніми роками пріоритети візуальної діагностики в онкоурології значно змістилися у бік методик комп'ютерної томографії (КТ) [55,56,57]. Це пов'язано з широким впровадженням мультidetекторної КТ, яка дозволяє отримати високоякісну анатомічну і функціональну інформацію [58,59]. У роботі Nason G.J. et al. у дослідженні, присвяченому вивченню здатності КТ у визначенні можливості збереження іпсилатеральної надниркової залози при радикальній нефректомії, було продемонстровано, що чутливість і специфічність цього методу досягає 100% і 95,2% відповідно [60]. Негативне значення КТ в ідентифікації адrenalного залучення НКР дрівнювало 100%.

За сумарними даними 8 досліджень, що залучали 2443 пацієнти, негативне значення сучасних методів візуальної діагностики (в основному МДКТ) відносно адrenalних метастазів складає 98% [61,62,63,64,65,66,67,68]. Kutikov і співавт. продемонстрували, що в детекції ураження надниркової залози у пацієнтів з НКР доопераційна візуальна діагностика має чутливість 100% і специфічність 92% при негативному передбачуваному значенні 100% [33].

Хірургічне рішення, прийняте на основі інформативності (висока чутливість і негативне значення, що передбачає) сучасних методів візуалізації в ідентифікації патології надниркових залоз у хворих з НКР, дозволяють переважній більшості пацієнтів уникнути непотрібної адrenalектомії під час радикальної нефректомії [69].

Проте, виявлення м'якотканинного утворення в наднирковій залозі вимагає подальшого диференціального діагнозу між метастазом і широким спектром адrenalних новоутворень, зокрема з аденомами надниркових залоз. Мультidetекторна комп'ютерна томографія дозволяє легко ідентифікувати мієлоліпоми надниркових залоз, а також аденоми з високим вмістом ліпідів [70]. Проте, якщо КТ з контрастним посиленням виявляє утворення надниркових залоз з невизначеними ознаками, особливо у

пацієнтів з відомими злоякісними новоутвореннями в анамнезі, потрібне детальніше радіологічне обстеження. При комп'ютерній томографії адренальні метастази демонструють контрастне посилення в порталну венозну фазу. Для них характерне повільне вимивання контрасту в порівнянні з аденомами [71]. Проте, ці параметри є лише «підозрілими ознаками», не є остаточними індикаторами злоякісності і може лише частково сприяти диференціація аденом від неаденом.

Спроби розділення доброякісної і злоякісної патології надниркової залози тільки на вигляд, що включає розміри, форму, характеристики країв і однорідність вмісту, не продемонстрували значимої інформативності.

У роботі Stvrtlík et al. адренальні аденоми мали значно менший розмір, ніж злоякісні новоутворення, але відмінності форми і меж пухлини не представляли статистичного значення [72]. У більшості досліджень аденоми демонструють більше гомогенну структуру в порівнянні з первинними карциномами, метастазами і феохромоцитомами. Навність некрозу, кальцифікатів і крововиливів вважається характернішим для злоякісних новоутворень [73,74].

Sasaguri K. et al. прицільно вивчали можливості контраст-посиленої КТ у диференціації доброякісних і злоякісних адренальних мас у пацієнтів з нирково-клітинним раком [75]. Вони тестували інформативність двох прогностичних моделей, які включали певні особливості пухлин: регіональну лімфаденопатію, інвазію периренального або синусного жиру, розмір адренальних утворень, послаблення контрастування адренальних мас і абсолютне значення відмінностей послаблення контрастування ниркових і адренальних пухлин. Обидві моделі продемонстрували відмінні діагностичні характеристики. Для моделі кортикомедулярної фази чутливість і специфічність діагностики метастазів дорівнювали 100% і 92,4%, тоді як для моделі нефрографічної фази ці показники були відповідно 81,8% і 96,4%. Автори роблять висновок, що диференціація доброякісних і метастатичних

утворень надниркових залоз у пацієнтів з НКР може бути точною при об'єднанні декількох візуальних параметрів КТ з контрастним посиленням.

Робота Tu W. et al. аналізувала особливості однофазових КТ зображень адренальних метастазів і аденом з контрастним посиленням (40 метастазів і 36 аденом) [76]. Автори оцінили, наскільки надійною є диференціальна діагностика метастазів і аденом за допомогою цього діагностичного методу. Метастази мали більші розміри, ніж аденоми. Послаблення контрастування і асиметрія накопичення контрасту не відрізнялися в обох групах, хоча ентропія була вища в метастатичних вогнищах. Контур пухлини, посилення периферичного обідка новоутворення і ознака центральної вени також не мали достовірних відмінностей у пацієнтів з метастазами і з аденомами. Дослідники роблять висновок, що метастази в надниркових залозах не можна надійно відрізнити від аденом при однофазній КТ з контрастуванням. Збільшений розмір пухлини і неоднорідність були специфічними знахідками, але ці показники демонстрували дуже низьку чутливість.

У питанні диференціальної діагностики найбільшу ефективність має магнітно-резонансна томографія, зокрема МР-зображення, зважені по хімічному зрушенню (chemical - shift MRI) [77,78,79,80]. Враховуючи той факт, що в аденомах виявляється велика кількість ліпідів і води, а в метастатичних клітинах цього як правило не спостерігається, ця МР-технологія дозволяє диференціювати аденоми надниркової залози від адренальних метастазів за навністю сигналу низької інтенсивності з чутливістю 78% при специфічності 87% [81]. Таким чином, сучасні візуальні технології дозволяють майже з 100%-вою точністю передбачити відсутність ураження надниркової залози при недостатньо високій специфічності щодо диференціальної діагностики. Тому диференціальний діагноз адренальних метастазів залишається складною проблемою.

### **1.5. Онкологічні результати і хірургічні особливості лікування пацієнтів з метастазами НКР у надниркові залози**

Оцінка онкологічних результатів лікування НКР з адренальними метастазами продемонструвала низьку тривалість життя у цих хворих. Безумовно це пов'язано з активною диссемінацією хвороби в цих клінічних ситуаціях і недостатньою інформативністю візуальної діагностики у виявленні так званих мікрометастазів. У роботі аутопсії Wunderlich et al. у більшості випадків метастази в надниркову залозу поєднувалися з іншими віддаленими або регіональними метастазами (95,8%) [23]. Ці результати свідчать про широку диссемінацію захворювання і поганий прогноз у таких пацієнтів. Проте, існує популяція хворих, які мають ізольовані адренальні метастази. Їх доля не перевищує 20-30% за непрямыми даними більшості досліджень, а виживаність має більш високі показники.

У роботі Moudouni et al. середня загальна виживаність пацієнтів з метастазами в надниркову залозу не перевищувала 10 місяців, тоді як без ураження надниркових залоз цей параметр досягав 122 місяців [28]. У дослідженні Sagalowsky et al. з 30 вивчених пацієнтів тільки 3 (10%) були вільні від прогресії пухлини в середньому упродовж 27 місяців [19].

При розгляді результатів лікування ізольованих адренальних метастазів відзначається виразна тенденція до поліпшення виживаності [14, 25, 30]. При цьому є рідкісні повідомлення про виживаність без прогресії пухлини упродовж 7 років і 21 року [26]. Kuczyk et al. продемонстрували відсутність відмінностей у 5-річній і 10-річній канцерспецифічній виживаності серед 13 хворих з ізольованими адренальними метастазами порівняно з пацієнтами без метастазів [27]. У ретроспективній роботі Autorino R. et al., яка залучила 27 пацієнтів з ізольованими метастазами НКР у надниркові залози (14 - синхронні і 13 - метакронні), виживаність була статистично значимо краще при ізольованому адренальному ураженні в порівнянні з множинною локалізацією метастатичних вогнищ [29]. Цікаво, що у 10 хворих з

ізолюваними адренальними метастазами відзначалася тривала виживаність (в середньому 83 місяці).

Проте, не усі дослідники змогли зареєструвати такі оптимістичні результати. Так, Paul et al. продемонстрували гірший прогноз виживаності при ізолюваних адренальних метастазах порівняно з пацієнтами без будь-яких метастазів [25].

Розглядаючи показання до хірургічного лікування адренальних метастазів взагалі, необхідно відмітити роботу Sancho J.J. et al., які провели огляд навних досліджень відносно показань до хірургії, особливостей і результатів цих хірургічних втручань [82]. Вони роблять висновок, що пацієнта з підозрою на метастаз в надниркову залозу слід розглядати в якості кандидата на адреналектомію, якщо: можна контролювати екстраадренальне захворювання; метастаз в наднирковій залозі є ізолюваним; дані візуального дослідження підозрілі на навність метастаза або у пацієнта є підтвердження злякисного новоутворення за допомогою біопсії; метастаз обмежений наднирковою залозою. У правильно підібраних пацієнтів відкрита, лапароскопічна або ретроперитонеоскопічна адреналектомія є здійсненою і безпечною хірургічною опцією [83,84,85,86].

Ruscini M. et al. використали лапароскопічну адреналектомію у 36 пацієнтів з різними первинними пухлинами [85]. Середні розміри метастазів досягали 50 мм. При цьому конверсія у відкриту операцію знадобилася тільки в одному випадку. При середньому періоді спостереження 33 місяці 9 пацієнтів (25%) були живі без хвороби, 6 (17%) мали прогресію хвороби. Середня тривалість часу без прогресії після адреналектомії складала 19 місяців (від 0 до 97 місяців). Лапароскопічна адреналектомія асоціювалася з адекватними онкологічними результатами і швидким післяопераційним відновленням.

У недавньому дослідженні Samsel R et al., що включало 39 пацієнтів, які мали переважно метакронні адренальні метастази переважно раку легенів і нирково-клітинного раку, медіана загальної виживаності складала 18

місяців [87]. В усіх випадках виконувалися відкриті операції. У пацієнтів, що померли, розміри адренальних новоутворень були значно більше, ніж у тих, що залишилися в живих. Автори роблять висновок, що хірургія адренальних метастазів є безпечною, але показання до цих операцій мають бути індивідуалізовані. У окремих хворих видалення адренальних метастазів асоціюється зі збільшенням виживаності.

Дуже наочним в плані демонстрації основних тенденцій адренальної хірургії, включаючи пацієнтів з метастазами в надниркову залозу, являється дослідження Staubitz JI et al. [88]. Автори представили аналіз даних німецької частини європейського реєстра ендокринної хірургії з 2015 по 2019 роки. Вони виявили, що після аденоми кори надниркових залоз і феохромоцитоми третім найбільш частим гістологічним утворенням були метастази в надниркову залозу різних первинних екстраадренальних пухлин. 28% операцій з приводу злоякісної патології були заплановані з використанням малоінвазивних методів, але конверсія у відкриту операцію знадобилася в 20% випадків.

### **1.6. Надниркова недостатність у пацієнтів після адреналектомії з одного боку**

Хоча найближчим часом після адреналектомії з одного боку надниркової недостатності зазвичай не спостерігається, треба враховувати, що вона може виникати пізніше і серйозно впливати на віддалені результати лікування пацієнта. Це пов'язано з нижчою якістю життя, з ймовірно меншою тривалістю життя, а також з можливістю смерті від гострої надниркової недостатності.

У літературі існує менше десяти повідомлень про виникнення хвороби Аддісона після виконання радикальної нефректомії з іпсилатеральною адреналектомією, коли контралатеральна надниркова залоза зовні не була змінена [89,90,91,92,93,94,95,96]. Проте, цей клінічний сценарій необхідно враховувати при виборі показань до іпсилатеральної адреналектомії.

Пацієнти, що страждають нирково-клітинним раком, можуть мати специфічні клінічні прояви надниркової недостатності, проте вони рідко розпізнаються клініцистами на доопераційному етапі. Оцінка функціональної активності надниркових залоз не є рутинним діагностичним стандартом у цієї категорії хворих.

Вищенаведені випадки демонструють, що пацієнти з однією наднирковою залозою, що залишилася після радикальної нефректомії із приводу НКР, можуть мати ризик надниркової недостатності й потребувати замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами. Треба також враховувати, що ці пацієнти також схильні до ризику Аддісонового кризу, пов'язаного із стресом. При вивченні рівнів адренальних гормонів у пацієнтів з наднирковою недостатністю виявляється низький рівень кортизолу в плазмі, вільного кортизолу в сечі і альдостерону, тоді як концентрації адренокортикотропного гормону (АКТГ) і ренина підвищені. Проте, у хворих з помірною адренальною недостатністю базальний рівень кортизолу часто знаходиться в діапазоні від низького до нормального. У зв'язку з цим, клінічна підозра на надниркову недостатність має бути підтверджена тестом на стимуляцію АКТГ.

У дослідженні Yokoуama H. і Tanaka M., що вивчали адренальну функцію у пацієнтів, що піддалися радикальній нефректомії з або без іпсилатеральної адреналектомії, рівень АКТГ за два тижні після операції був вищий у групі пацієнтів, що перенесли адреналектомію [97]. Про наявність функціональної недостатності в цій групі також свідчив той факт, що при проведенні АКТГ-тесту рівень кортизолу був об'єктивно нижчий, ніж в групі без адреналектомії. Автори вважають, що потрібне подальше вивчення впливу пониженої адренальної функції на онкологічні результати, оскільки низький рівень відповіді на екзогенний і ендогенний стрес може призводити до послаблення імунної відповіді, що у свою чергу може реалізовуватися у більш високих рівнях прогресії пухлини. Таким чином, можна зробити

висновок, що видалення однієї надниркової залози може призводити до клінічно значимої адренальної недостатності.

## **1.7. Органозберігаюча хірургія адренальних новоутворень**

### *1.7.1 Загальні питання адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз*

Основною метою органозберігаючої хірургії є радикальне видалення пухлини зі збереженням максимальної кількості тканин органу і, як наслідок, запобігання втраті його функції. Цей метод лікування використовується для лікування різних новоутворень надниркових залоз і носить такі назви, як адренальна резекція, парціальна адренальна резекція, парціальна адреналектомія, субтотальна адреналектомія або cortical-sparing adrenalectomy [99].

Починаючи з 1889 року, коли Thornton виконав першу адреналектомію, в адренальній хірургії відзначається значний прогрес. Він передусім характеризується активним впровадженням у клінічну практику методик адреналзберігаючої хірургії, які почали використовуватися в 50-і роки минулого століття для лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга і двобічних феохромоцитом надниркових залоз [100]. Перша лапароскопічна парціальна адренектомія була зроблена Janetschek трансперитонеальним доступом у 1997 р. [101]. Дещо пізніше, Walz виконав цю операцію з використанням зачеревного доступу [102]. Роботизований підхід при адренальній резекції був представлений в 2006 р. Kumar A. для лікування метастазів у надниркових залозах [103].

Хоча нині адреналектомія залишається основним хірургічним методом лікування пухлин надниркових залоз, показання до збереження адренальної тканини при видаленні новоутворень останніми роками активно розширюються. Основними пріоритетами адреналектомії вважаються її онкологічна ефективність і безпека, оскільки надниркова залоза є парним органом. Проте, можливий розвиток адренальної недостатності або

виникнення пухлин в єдиній наднирковій залозі виправдовують активне прагнення до використання органозберігаючих операцій. Головними аргументами прибічників цього хірургічного методу є можливість пухлинного ураження обох надниркових залоз, недостатньо хороша якість життя при використанні замісної гормональної терапії через її неадекватність в умовах стресу у пацієнтів після білатеральної адреналектомії, а також можливість смерті від Аддісонова кризу, яка спостерігається приблизно у 4% цих пацієнтів [104].

Білатеральні пухлини надниркових залоз зустрічаються у 7,8% пацієнтів з адренальними інсиденталомами, у 35% - 80% хворих з сімейними синдромом MEN і у 40% - 60% з синдромом von Hippel-Lindau [104].

Основними показаннями до органозберігаючої хірургії адренальних пухлин з одного боку вважаються малі, уніфокальні і унілатеральні новоутворення, з іншого боку до них відносять мультифокальні маси у пацієнтів із спадковими синдромами і високим ризиком рецидиву захворювання. Треба відмітити, що показання до органозберігаючих операцій при новоутвореннях надниркових залоз ще не були повністю стандартизовані. Одна з головних проблем цього підходу - його технічна здійсненність при пухлинах більше 3,0 см, а також радикальність. Пухлини надниркової залози зазвичай можуть не мати чіткої межі розділу з нормальною адренальною паренхімою, що істотно утруднює енуклеацію неопластичного вузла. До того ж, адренальні новоутворення можуть бути мультифокальними. Обидві ці обставини істотно знижують лікувальну ефективність резекції надниркової залози, як радикальної операції. У роботі Ishidoya et al. було продемонстровано, що у пацієнтів з уніфокальними адренальними аденомами при фінальному гістологічному дослідженні після адреналектомії множинні вогнища сателітів захворювання виявляються в 27% випадків [105]. Тому нині вважається, що при виборі показань до використання цього хірургічного методу потрібний певний баланс між

ризиком інтра- і післяопераційних ускладнень, ризиком рецидиву і віддаленими функціональними результатами [106].

Розглядаючи питання про показання, необхідно враховувати досвід органозберігаючої хірургії нирково-клітинного раку. У цьому розділі онкоурології представлені два типи показань: імперативні і елективні. Застосовуючи такий же підхід до органозберігаючих операцій при пухлинах надниркових залоз, можна виділити передусім абсолютні імперативні ситуації, при яких збереження надниркової залози або обов'язково або украй бажано: білатеральні пухлини, пухлини єдиної надниркової залози, пухлини надниркових залоз при різних спадкових синдромах, для яких характерне виникнення множинних двобічних адренальних новоутворень [107,108,109]. До елективних показань відносять дрібні унілатеральні пухлини, які доступні для виконання органозберігаючого втручання [110,111].

Розглядаючи технічні особливості адреналзберігаючої хірургії, необхідно відмітити, що цей тип операцій зараз активно виконується за допомогою малоінвазивних методик, що включають лапароскопію, ретроперитонеоскопію і роботизовану хірургію. Ці хірургічні підходи супроводжуються меншими післяопераційними болями, меншою частотою ускладнень і кращими косметичними результатами, ніж відкрита хірургія, як у контексті адреналектомії, так і адренальної резекції [112,113,114]. У деяких дослідженнях вказується на деякі пріоритети робот-асистованих методик, зокрема менший об'єм мобілізації залози і кращий контроль кровотечі під час операції [115,116,117].

Зупиняючись на особливостях хірургічної техніки парціальної адреналектомії, необхідно відмітити, що на першому етапі втручання найважливішим кроком є оцінка здійсненності цієї хірургічної процедури. При цьому оцінюється розмір пухлини, її локалізація (інтра- або екстрапаренхімна), відношення до основної адренальної вени, а також кількість паренхіми органу, яка ймовірно залишиться після резекції і виконання гемостаза. При видаленні інтрапаренхімних новоутворень

рекомендується використання інтраопераційної ультрасонографії, яка полегшує ідентифікацію вузла і дозволяє видалити його радикальніше [118,119]. У літературі також описується застосування індоціанінового зеленого для кращого контролю радикальності втручання [120,121]. Зокрема, феохромоцитоми і мієлоліпоми є флюоресцентними пухлинами, а кортикальні кортизол-продукуючі аденоми виглядають, як гіперфлюоресцентні маси, що істотно спрощує визначення їх істинних меж. Для адренальної резекції використовуються або «холодні» ножиці з подальшим ушиванням пошкодженої паренхіми, або ультразвуковий скальпель, або інструменти керованої біполярної коагуляції. Останні частіше застосовуються при операціях з лапароскопічним або ретроперитонеоскопічним доступом. Однією з важливих умов цього втручання є збереження цілісності основної адренальної вени [122,123]. При складній локалізації пухлинного вогнища вважається допустимою перев'язка і перетин основної вени, але при цьому украй небажаним маневром може бути повна мобілізація надниркової залози [124].

Більшість дослідників вказують на те, що межа резекції повинна проходити в 3-5 мм від краю пухлини для забезпечення максимальної радикальності втручання [125,126,127]. Кількість надниркової залозистої тканини, що залишається, яка може підтримувати достатню адренальну функцію, є предметом дискусії. Проте існують дані, які в якості цього параметра розглядають 1/3 надниркових залози, 20% або навіть 10% об'єму органу [128,129,130].

Частота і спектр ускладнень адреналзберігаючої хірургії розглядаються більшістю фахівців, як схожі з такими при адреналектомії. Це стосується насамперед рівня крововтрати і тривалості операції [131,132]. Хоча до теперішнього часу ще не було запропоновано будь-яких шкал складності виконання органозберігаючих операцій при пухлинах надниркових залоз, вважається, що складність операції безпосередньо залежить від розмірів неопластичного вогнища [133].

Локальний рецидив пухлини в залишку надниркової залози після його резекції є одним з найважливіших чинників, що обмежують поширення адреналзберігаючої хірургії. Вважається, що явна підозра на злоякісність неопластичного процесу в наднирковій залозі є абсолютним протипоказанням до використання цієї хірургічної техніки. Тому, в літературі існують дані про онкологічні результати парціальної адреналектомії у пацієнтів із сімейною феохромоцитомою або з аденомами, що продукують альдостерон або кортизол. Рівень рецидивування спадкових форм феохромоцитомі варіює від 0% до 20%, а за даними деяких авторів може досягати 100% [134]. Для альдостером надниркової залози цей параметр не перевищує 2% [135]. За даними метааналізу 22 досліджень Кауе et al. було показано, що частота рецидивування різних адренальних пухлин складає 3% [132].

#### *1.7.2. Органозберігаюча хірургія адренальних метастазів НКР*

Хоча адреналзберігаюча хірургія в переважній більшості випадків використовується у пацієнтів з доброякісними пухлинами надниркових залоз, в літературі існують звіти про результати цієї хірургічної техніки в ситуації злоякісних адренальних новоутворень, включаючи метастази [136,137,138]. Необхідно враховувати, що парціальна адреналектомія при метастатичному ураженні надниркової залози в переважній більшості випадків виконується за імперативними показаннями. Ці спостереження дуже рідкісні і нечасто описують віддалені онкологічні результати. Так, в роботах Schomer et al. and Ozturk et al. були описані схожі випадки синхронних білатеральних метастазів НКР у надниркові залози, які були видалені за допомогою адреналектомії з одного боку і парціальної адреналектомії - з іншого [139,140]. Kaneko G. et al. продемонстрували випадок метакронного метастаза НКР в єдину надниркову залозу у пацієнта з абдомінальною операцією в анамнезі [137]. Адренальна резекція була виконана через ретроперитонеоскопічний підхід. Автори звертають увагу на відсутність

рубцевих зрощень в зачеревному просторі, що сприяло легкій ідентифікації надниркової залози. Оскільки пухлина локалізувалася на відстані від основної надниркової вени, остання не була пошкоджена при резекції. Геморагічних ускладнень також відмічено не було. Схоже клінічне спостереження метакронного метастаза НКР в єдину надниркову залозу було представлено Kumar et al., які виконали робот-асистовану парціальну адреналектомію через трансперитонеальний підхід [138]. У повідомленні Pandey T. et al. була продемонстрована рідкісна клінічна ситуація білатерального НКР з метастазами в обидві надниркові залози [142]. Пацієнтові проведена органозберігаюча хірургія обох нирок, адреналектомія з одного боку і парціальна адреналектомія - з іншого.

Усі автори відмічають відсутність необхідності в замісній гормональній терапії у описаних пацієнтів і не відмічають яких-небудь ускладнень. Віддалені онкологічні результати були описані тільки в роботі Schomer et al.: через 30 місяців спостереження у хворого виявлений метастаз у головний мозок, ознак локального рецидиву пухлини в області надниркової залози не виявлено [139]. У зв'язку з малим досвідом цієї хірургії потрібне подальше вивчення онкологічних результатів такої стратегії у пацієнтів з адренальними метастазами НКР.

### **1.8. Рідкісні форми адренальних метастазів**

Для зручності сприйняття матеріалу цей розділ був включений в обговорення результатів лікування у відповідному розділі.

### **Висновок**

Таким чином можна зробити висновок, що структура адренальної патології у пацієнтів з нирково-клітинним раком, а також прогностичні особливості ниркових пухлин і адренальних метастазів вимагають подальшого вивчення, а методики хірургічного лікування адренальних метастазів НКР потребують подальшого удосконалення. Це передусім

стосується оцінки складності парціальної адреналектомії, а також здійсненості й безпеки адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з НКР і об'ємними утвореннями надниркових залоз. Усе вищеперелічене визначає актуальність цього наукового дослідження.

*Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових статтях:*

1. Shchukin D. V., Lesovoy V.N., Balarabe U. M., Khareba G.G., Antonian I.M., Kopytsya M.P., Harahaty A. I., Shus A. V. Adrenal metastases of renal cell carcinoma with intravenous tumor thrombi of the inferior vena cava (two case reports with literature review). *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 3: 126-135.
2. Баларабе Умар Мохаммед Актуальные вопросы адренального метастазирования почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. online наук.-практ. конференції. м. Харків 9-10 вересня, 2020; 34-37.

## Розділ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн дослідження

Представлена робота включає декілька клінічних досліджень, присвячених різним аспектам адренального метастазування у 118 пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком. Детальний розподіл пацієнтів, що увійшли до цих досліджень, представлений на схемі 2.1, яка демонструє загальний дизайн дисертаційної роботи.

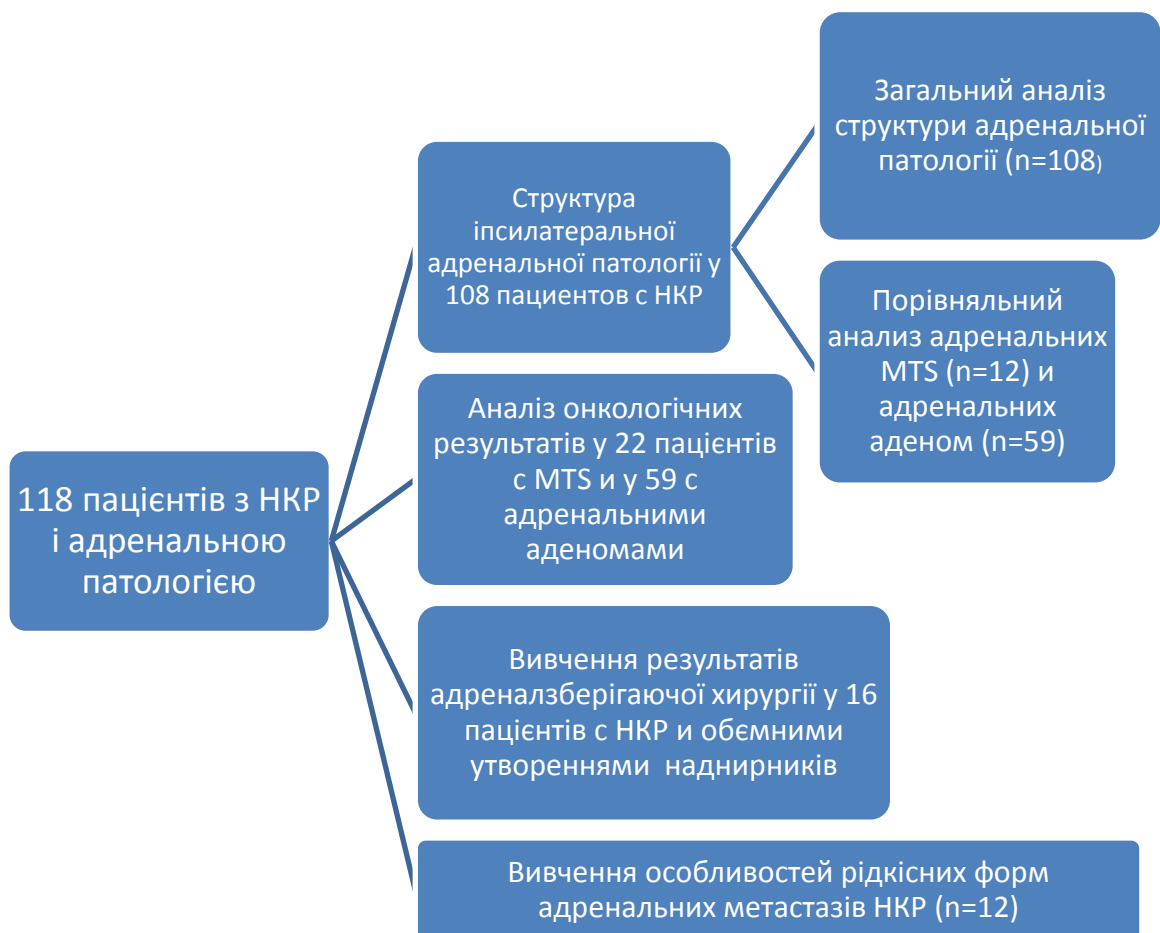


Схема 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження.

Об'єм вивченої вибірки (n=118) був пов'язаний із залученням в роботу трьох груп хворих НКР (108/91,5%) з синхронною іпсилатеральною об'ємною патологією, 4/3,4% - із синхронними двобічними метастазами в надниркові

залози і 6/5,1% - з метакхронними метастазами). Окремі пацієнти з цих груп входили в декілька досліджень.

Перше дослідження було присвячене вивченню загальної структури іпсилатеральної адренальної патології у пацієнтів, що оперуються з приводу нирково-клітинного раку. До нього увійшли 108 хворих. У них одночасно з операцією на нирці виконувалося синхронне хірургічне втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі (резекція або адреналектомія). Виконаний аналіз видів патології, яка була присутньою в цих клінічних ситуаціях, а також особливостей хірургічних втручань. Надалі, з усієї вивченої вибірки виокремлені 12 пацієнтів з синхронними адренальними метастазами НКР і 59 хворих - з адренальними аденомами. У порівняльному аспекті проаналізовані їх клініко-морфологічні особливості (за симптоматичною картиною, характеристикам основної ниркової пухлини і візуальними параметрам адренальних вогнищ).

У другій частині роботи оцінювалися онкологічні результати у різних пацієнтів з НКР і з метастазами в надниркову залозу. При цьому порівнювалися показники загальної і вільної від прогресії виживаності у 12 пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами, у 4 пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами, у 6 пацієнтів з метакхронними метастазами і у 59 пацієнтів з адренальними аденомами.

До третьої частини дисертаційного дослідження увійшла порівняльна оцінка результатів органозберігаючої хірургії у 8 пацієнтів з адренальними метастазами і у 8 хворих з адренальними аденомами.

Четверта частина роботи присвячена вивченню клінічних особливостей рідкісних форм адренальних метастазів у 12 хворих (синхронні адренальні метастази (n=4), поширенням адренальних метастазів у венозне русло (n=2), метакхронні контралатеральні метастази (n=6)).

## 2.2. Характеристики пацієнтів

Основою проведеного дослідження стали клінічні спостереження 118 пацієнтів, які страждали нирково-клітинним раком і яким проводилися хірургічні втручання на нирках і надниркових залозах. Усі хворі були оперовані в КНП ХОР «Обласний клінічний медичний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» з 2010 по 2021 роки.

Вивчена вибірка включала 68 (57,6%) чоловіків і 50 (42,4%) жінок. Вік хворих варіював від 47 до 78 років і в середньому складав  $62,8 \pm 8,6$  років. Розподіл пацієнтів згідно з віковим і статевим складом представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів згідно з віковим і статевим складом**

Пол \ Вік	Чоловіки		Жінки		Р між групами чоловіків і жінок	Всього	
	n	%	n	%		n	%
41-50	5	7,4	4	8,0	>0,904	9	7,6
51-60	27	39,7	14	28,0	>0,190	41	34,7
61-70	28	41,1	12	24,0	>0,055	40	33,9
> 70	8	11,8	20	40,0	<0,001	28	23,8
Всього	68	100	50	100		118	100

Більшість вікових інтервалів були представлені однорідно, як серед чоловіків, так і серед жінок. Проте жінок у віці більше 70 років було об'єктивно більше в порівнянні з чоловіками.

Показники загального стану пацієнтів складали за шкалою ECOG 0 в 86 (72,9%) випадках, 1 - в 28 (23,7%) і 2 - в 4 (3,4%).

Серед симптомів переважали клінічні прояви ниркової пухлини, а також загальні симптоми (табл.2.2). Клінічні прояви, що можливо асоціюються з адренальної патологією, мали місце у 27,9 % хворих. Вони спостерігалися переважно в групі аденом надниркових залоз і характеризувалися Кушингоїдним синдромом, симптомами хвороби Конна і гіперандрогенії.

**Особливості симптомів в усіх 118 пацієнтів**

	Усі пацієнти, n=118	Аденоми n=59	Метастази n=22	Добро-якісні утворення n=4	Без адренальних об'ємних утворень, n=33
Відсутність симптомів	50 (42,4%)	19 (32,2%)	10 (45,5%)	3 (75%)	28 (84,8%)
Болі у бічній ділянці живота	33 (27,9%)	14 (23,7%)	8 (36,4%)	1 (25%)	10 (30,3%)
Гематурія	25 (21,2%)	12 (20,3%)	6 (27,3%)	1 (25%)	6 (18,2%)
Пальповане утворення	28 (23,7%)	18 (30,5%)	3 (13,6%)	0	7 (21,2%)
Схуднення	21 (17,8%)	13 (22,0%)	4 (18,2%)	0	4 (12,1%)
Слабкість	10 (8,5%)	5 (8,5%)	3 (13,6%)	0	2 (6,1%)
Підвищення температури тіла	7 (5,9%)	2 (3,4%)	3 (13,6%)	0	2 (6,1%)
Пацієнти з АТ>140 мм.рт.ст.	33 (27,9%)	21 (36,6%)	6 (27,3%)	1 (25%)	5 (15,2%)
Пацієнти з гіпертонічним кризом більше 1 раз на місяць	16 (13,6%)	8 (13,6%)	3 (13,6%)	1 (25%)	4 (12,1%)
Ознаки синдрому Кушинга	6 (5,1%)	5 (8,5%)	0	0	1 (3,0%)
Ознаки гіперальдостеронізму	2 (1,7%)	2 (3,4%)	0	0	0
Ознаки гіперандрогенії	1 (0,8%)	1 (1,7%)	0	0	0

Прояви артеріальної гіпертензії були в усіх групах пацієнтів, включаючи адренальні метастази, аденоми надниркових залоз і підгрупу без об'ємних адренальних утворень. Достовірних відмінностей у розподілі симптомів між пацієнтами представлених груп зафіксовано не було. Частка асимптомних хворих в усій вибірці складала 42,4% і була дещо вищою в групі без адренальних утворень.

### 2.3. Характеристики пухлин

Серед усіх 118 пацієнтів пухлини правої нирки спостерігалися в 65 (55,1%) випадках, тоді як лівобічні вогнища мали місце у 53 (44,9%) хворих. Гістологічна будова усіх ниркових новоутворень була представлена нирково-клітинним раком. Основні характеристики пухлин нирки демонструє таблиця 2.3.

Таблиця 2.3

#### Основні характеристики пухлин нирки

	Усі пацієнти, n=118	Аденоми n=59	Метастази n=22	Добро-якісні утворення n=4	Без адренальних об'ємних утворень, n=33
Правобічні пухлини	65 (55,1%)	36 (61,0%)	10 (45,5%)	2 (50%)	17 (51,5%)
Лівобічні пухлини	53 (44,9%)	23 (39%)	12 (54,5%)	2 (50%)	16 (48,5%)
Тотальне ураження нирки	24 (20,3%)	9 (15,3%)	8 (36,4%)	1 (25%)	6 (18,2%)
Верхній полюс нирки	26 (22,0%)	12 (20,3%)	6 (27,3%)	1 (25%)	7 (21,2%)
Середній сегмент або н/полюс нирки	68 (57,6%)	38 (64,4%)	8 (36,4%)	2 (50%)	20 (60,6%)
Середній розмір пухлини, мм	82,9±25,6	82,2±8,6	93,3±38,7	72,5±17,1	78,5±21,7
T1-T2	70 (59,3%)	42 (71,2%)	10 (45,5%)	3 (75%)	15 (45,5%)
T3a (інвазія в жир)	25 (21,2%)	11 (18,6%)	5 (22,7%)	1 (25%)	8 (24,2%)
T3a-c (інвазія у вену)	23 (19,5%)	6 (10,2%)	7 (31,8%)	0	10 (30,3%)
M+	10 (8,5%)	5 (8,5%)	2 (9,1%)	0	3 (9,1%)

Більшість пухлин локалізувалися в середньому сегменті і в нижньому полюсі нирки в усіх підгрупах за винятком пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. У них частіше спостерігалось тотальне заміщення

нирки неопластичним процесом. Проте ці відмінності не були статистично достовірними. Частота пухлин верхнього полюса не перевищувала в середньому 22% і не відрізнялася в усіх вивчених підгрупах.

Розміри ниркових пухлин варіювали від 49 мм до 180 мм і в середньому досягали  $82,9 \pm 25,6$  мм. Найбільший діаметр мали ниркові вогнища з вибірки адренальних метастазів ( $93,3 \pm 38,7$  мм), а найменші розміри демонстрували пухлини з підгруп доброякісних адренальних новоутворень ( $72,5 \pm 17,1$  мм) і без об'ємних змін у наднирковій залозі ( $78,5 \pm 21,7$  мм). При цьому не було зафіксовано об'єктивних відмінностей цих параметрів ( $p > 0,126$ ).

Хоча велика частина пухлин нирки не мала ознак місцевого поширення, частка інвазивних новоутворень в середньому досягала 40,7%. При цьому пропорція пухлин із макроскопічним поширенням у венозну систему склала 19,5%. Інтралюмінальне проростання пухлини в 13 (56,5%) випадках обмежувалося нирковою веною, в 4 (17,4%) - підпечінковим, в 3 (13,0%) - ретропечінковим і ще в 3 (13,0%) - супрапечінковим відділом нижньої порожнистої вени. У 7 (30,4%) спостереженнях інтралюмінальна пухлина проникала в просвіт адренальної вени безпосередньо з ниркової або нижньої порожнистої вени. Найбільш високий відсоток внутрішньовенозної інвазії НКР відзначався в підгрупі адренальних метастазів і підгрупі без об'ємного ураження надниркових залоз (31,8% і 30,3% відповідно) в порівнянні з вибіркою адренальних аденом (10,2%). Зафіксовані відмінності були достовірними ( $p < 0,043$ ).

Об'ємні утворення в надниркових залозах були зафіксовані у 85 (72,0%) з 118 пацієнтів. У 59 (69,4%) випадках вони були кортикальними аденомами, в 4 (4,7%) іншими доброякісними пухлинами і в 22 (25,9%) метастазами НКР.

Метастази в надниркові залози класифікували за їх локалізацією - як іпси- або контралатеральні, за часом виникнення - як синхронні або метахронні і за відсутністю або наявністю супутніх метастатичних вогнищ, як ізольовані або як частину активної метастатичної прогресії пухлини. Серед

22 адренальних метастазів, що увійшли до дослідження, 12 (54,5%) були синхронними іпсилатеральними, 4 (18,2%) - синхронними білатеральними і 6 (27,3%) - метакронними контралатеральними.

Середні розміри пухлин надниркової залози склали  $22,1 \pm 4,8$  мм (від 8 до 56 мм). Розподіл адренальних об'ємних утворень відповідно до їх розмірів представляє таблиця 2.4.

*Таблиця 2.4*

**Розподіл 85 адренальних об'ємних утворень відповідно до їх розмірів**

	Усі пацієнти, n=85	Аденоми, n=59	Метастази, n=22	Інші доброякісні утворення, n=4
Розміри, мм	$22,1 \pm 4,8$	$19,5 \pm 7,9$	$28,2 \pm 13,8$	$28,3 \pm 13,5$

Найбільший діаметр мали адренальні метастази і доброякісні пухлини надниркових залоз, які не були аденомами.

**2.4. Характеристика методів обстеження**

Доопераційне дослідження включало клінічне обстеження, лабораторні аналізи (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові з вивченням рівня креатиніну, електролітів, загального білку, білірубіну, глюкози і показників коагулограми). В усіх випадках хворим проводилося ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і зачеревного простору, мультidetекторна комп'ютерна томографія легенів, черевної порожнини і тазу з контрастним посиленням.

У пацієнтів з об'ємними утвореннями надниркових залоз проводився моніторинг артеріального тиску упродовж 3-5 днів. За наявності артеріальної гіпертензії хворим виконувалося дослідження гормонів надниркових залоз, яке включало такі тести, як метанефрин, норметанефрин, альдостерон і кортизол крові, а також 17-кетостероїди і 17-оксикетостероїди добової сечі.

Доопераційна біопсія адренальних пухлин не використовувалася в жодному зі спостережень. Післяопераційний моніторинг здійснювали один

раз на три місяці упродовж першого року після операції за допомогою ультразвукового дослідження і лабораторних аналізів. За цей період також виконували мультidetекторну КТ з інтервалом один раз в 6 місяців. Надалі частота візитів складала один раз в 6 місяців, а МДКТ - один раз в 12 місяців.

## 2.5. Характеристика методів хірургічного лікування

Серед усіх 118 пацієнтів радикальна нефректомія була виконана в 107 (90,7%) випадках. У інших 11 (9,3%) хворих використовувалася органозберігаюча хірургія (резекція нирки або енуклеорезекція пухлини нирки). Органозберігаючі операції найчастіше виконувалися в підгрупі аденом, але ці відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

### Розподіл пацієнтів відповідно до виду ренальної та адренальної хірургії

	Усі пацієнти, n=118	Аденоми n=59	Метастази n=22	Добро-якісні утворення n=4	Без адренальних об'ємних утворень, n=33
<b>Операції на нирці</b>					
Радикальна нефректомія	97 (82,2%)	47 (79,6%)	18 (81,8%)	3 (75%)	30 (90,9%)
Циторедуктивна нефректомія	10 (8,5%)	5 (8,5%)	2 (9,1%)	1 (25%)	2 (6,1%)
Органозберігаюча хірургія	11 (9,3%)	7 (11,9%)	2 (9,1%)	0	1 (3,0%)
<b>Операції на наднирковій залозі</b>					
Адреналектомія	102 (86,4%)	51 (86,4%)	14 (63,6%)	4 (100%)	33 (100%)
Резекція надниркової залози	16 (13,6%)	8 (13,6%)	8 (36,4%)	0	0

Серед операцій на наднирковій залозі переважали адреналектомії. Доля органозберігаючої адренальної хірургії складала 13,6%. Резекція надниркової залози використовувалася як у пацієнтів з метастазами, так і з адренальними

аденомами. Імперативні показання до збереження надниркової залози були у 5 (31,3%) з 16 пацієнтів.

У переважній більшості випадків (82/69,5%) хірургічні втручання виконували із зачеревного тораколюмботомічного доступу в X-XI міжреберному просторі. У 36 (30,5%) спостереженнях застосовувалися трансперитонеальні доступи («шеврон» або серединна лапаротомія).

Органозберігаючі операції на нирці виконувалися в умовах теплової ішемії. Особливості органозберігаючих операцій на наднирковій залозі описані у відповідному розділі.

## **2.6. Характеристика ускладнень**

Хірургічні ускладнення класифікували як інтраопераційні, ранні (до 30 діб від моменту операції) і пізні післяопераційні (від 30 діб до року після операції). Ранні післяопераційні ускладнення оцінювали відповідно до шкали Clavien - Dindo. До ускладнень градації I - II відносили легкі ускладнення, які вимагали тільки фармакологічної корекції і не впливали на загальний перебіг післяопераційного періоду. Важкі ускладнення (градації III - V) фіксувалися при необхідності виконання реоперації, при раптовому погіршенні стану пацієнта, що вимагало знаходження в палаті інтенсивної терапії або у разі смерті хворого.

## **2.7. Статистична обробка результатів**

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням дисперсійного, дискримінанта, кореляційного аналізу за допомогою програм «Statistica 5.5, 6.0», Excel 97, 2000 в середовищі Windows. При цьому обчислювалися середні значення кожного з показників, середня помилка середньою арифметичною, а також довірчі інтервали. Усі вибірки оцінювалися відносно відповідності нормальності розподілу варіант за критеріями Kolmogorov-Smirnov і Shapiro-Wilk's і у разі наявності цієї відповідності в порівнюваних групах використовувалися методи

параметричної статистики (t-критерій Стьюдента для залежних або незалежних груп, кореляційний метод Пірсона). При невідповідності хоч би однієї з груп критеріям нормальності розподілу варіант використовувалися методи непараметричної статистики (критерії Манна-Уїтні, Вальда-Вольфовица, Вилкоксона, кореляційний аналіз за Спірменом, Кендаллом, логістичний регресійний аналіз).

Усі пацієнти спостерігалися від моменту діагнозу до смерті або до дати цензурування (при цьому пацієнт розглядався як живий). Хворі, які мали період спостереження менше 6 місяців не включалися в аналіз цензурованих даних. Загальна виживаність розраховувалася від дати хірургії до дати останнього візиту або смерті. Вільна від прогресії виживаність визначалася, як період між операцією і виникненням локального рецидиву пухлини або метастазів. Криві виживаності розраховувалися за Kaplan-Meier з використанням цензурованих даних. Для їх порівняння застосовували log-rank test. Уніваріантний аналіз здійснювали для вивчення асоціацій між традиційними і потенційними прогностичними чинниками і виживаністю. Значення  $p < 0,05$  розглядалося, як характеристика достовірності відмінностей.

### Розділ 3

## АНАЛІЗ АДРЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО-КЛІТИННИМ РАКОМ

### 3.1. Адренальна патологія з іпсилатерального боку у пацієнтів, що оперуються з приводу нирково-клітинного раку

За період з січня 2010 по січень 2021 року в клініках КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В. І. Шаповала» оперативному лікуванню з приводу нирково-клітинного раку піддалися 2084 пацієнти. У 1116 (53,6%) випадках була виконана радикальна або циторедуктивна нефректомія, тоді як в 968 (46,4%) спостереженнях здійснювалася органозберігаюча хірургія. Для вивчення структури адренальної патології в цій вибірці було проведено ретроспективне дослідження патологоанатомічних висновків й історій хвороб 108 пацієнтів, у яких хірургічне лікування включало адреналектомію або резекцію надниркової залози.

Критерії включення в роботу були наступними: пацієнти, яким була виконана радикальна нефректомія або резекція нирки у зв'язку з НКР, наявність об'ємного утворення в одній або в обох надниркових залозах, видалення об'ємного утворення одної або обох надниркових залоз шляхом адреналектомії або адренальної резекції. Структура вивчених клінічних спостережень відносно виду ниркової хірургії представлена в схемі 3.1. Загальна частка ситуацій, при яких знадобилося оперативне втручання на надниркових залозах під час хірургічного лікування НКР склала 5,2% (108 з 2084 випадків).

Серед 108 пацієнтів, яким одночасно з хірургією пухлини нирки виконувалося втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі, адренальна резекція була проведена в 12 (11,1%) спостереженнях. У інших 96 (88,9%) випадках виконана іпсилатеральна адреналектомія. Відносно особливостей ниркової хірургії, серед усіх 108 пацієнтів треба відмітити, що радикальна

нефректомія виконувалася в 98 (90,7%) спостереженнях, тоді як органозберігаюча хірургія - тільки в 10 (9,3%).

Структуру вивчених клінічних спостережень відносно виду адренальної хірургії демонструє схема 3.2. У 10 (83,3%) з 12 пацієнтів з резекцією надниркової залози показанням до адренальної хірургії служили об'ємні утворення цього органу, тоді, як у 2 (16,7%) хворих відзначалася інтраопераційна адренальна травма. У цій групі не було ситуацій збереження надниркової залози при прямому поширенні на неї ниркової пухлини. Серед 98 пацієнтів, що перенесли адреналектомію, основними показаннями до видалення надниркової залози були її об'ємні утворення в 65 (66,3%) випадках, тоді як безпосереднє поширення пухлини на іпсилатеральну надниркову залозу мало місце у 8 (8,2%) спостереженнях.

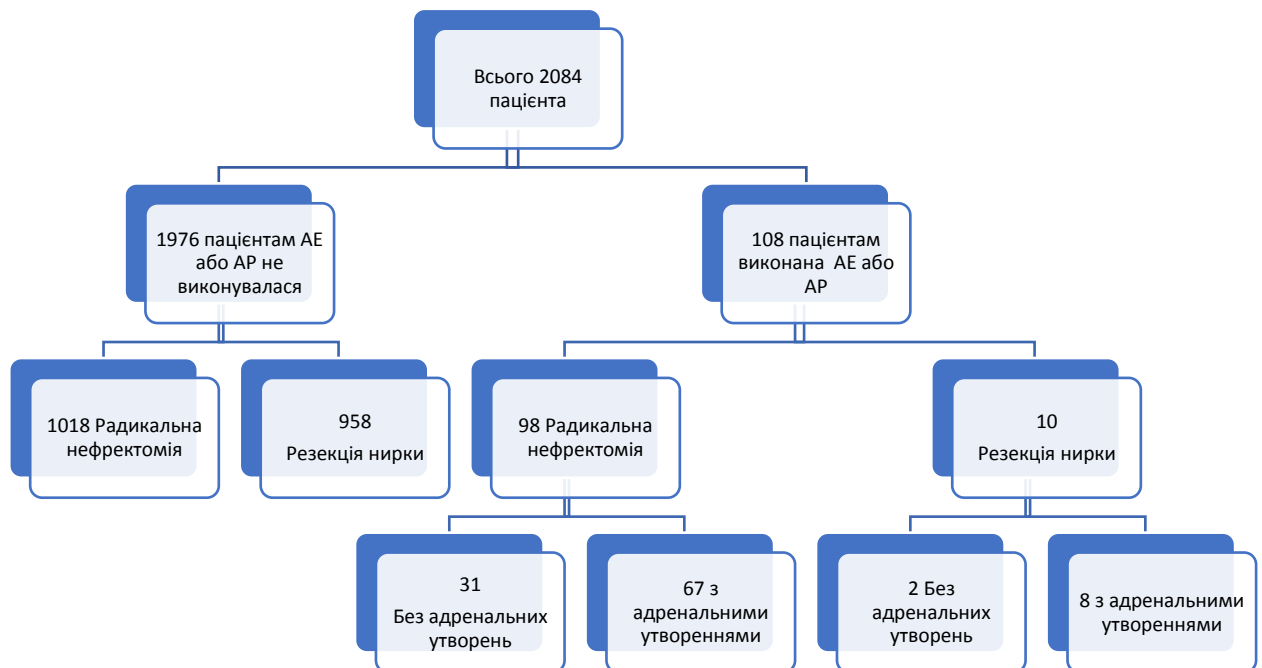


Схема 3.1. Структура вивчених клінічних спостережень відносно виду ниркової хірургії.

Ще в 7 (7,1%) ситуаціях пухлинний тромб проникав через просвіт ниркової або нижньої порожнистої вени у просвіт адренальної вени. У 16 (16,7%) хворих адrenaлектомія виконувалася через масивну травму надниркової залози при видаленні масивних ниркових пухлин, що локалізувалися у верхньому полюсі нирки

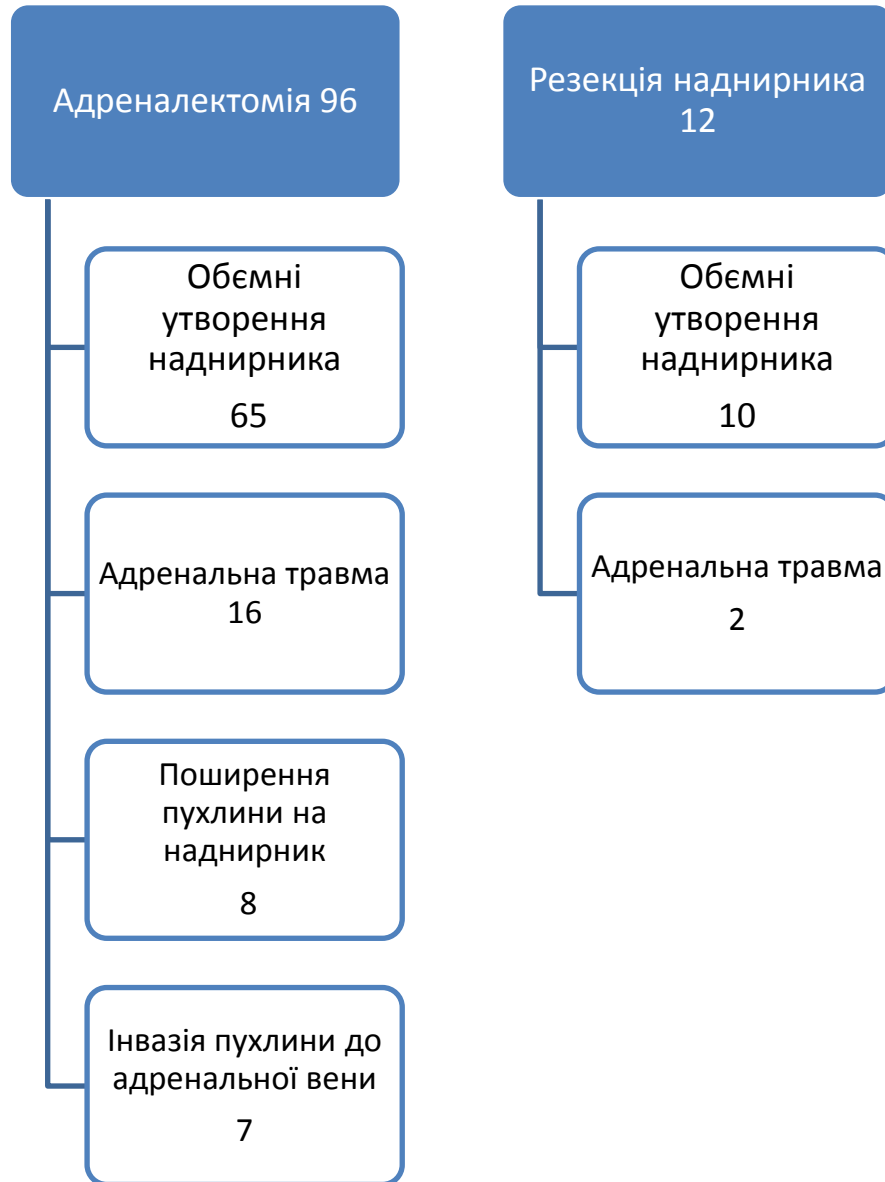


Схема 3.2. Структура показань до іпсилатеральної адренальної хірургії у 108 пацієнтів з НКР.

Серед усіх 75 пацієнтів з об'ємними іпсилатеральними утвореннями надниркових залоз метастази нирково-клітинного раку виявлені у 12 (16%) спостереженнях. У 59 (78,7%) випадках були виявлені доброякісні

адренальні аденоми, в 2 (2,7%) спостереженнях - мієлоліпоми, в 1 (1,3%) - гіперплазія надниркової залози, ще в 1 (1,3%) - феохромоцитоме. Структура адренальної патології представлена в схемі 3.3.

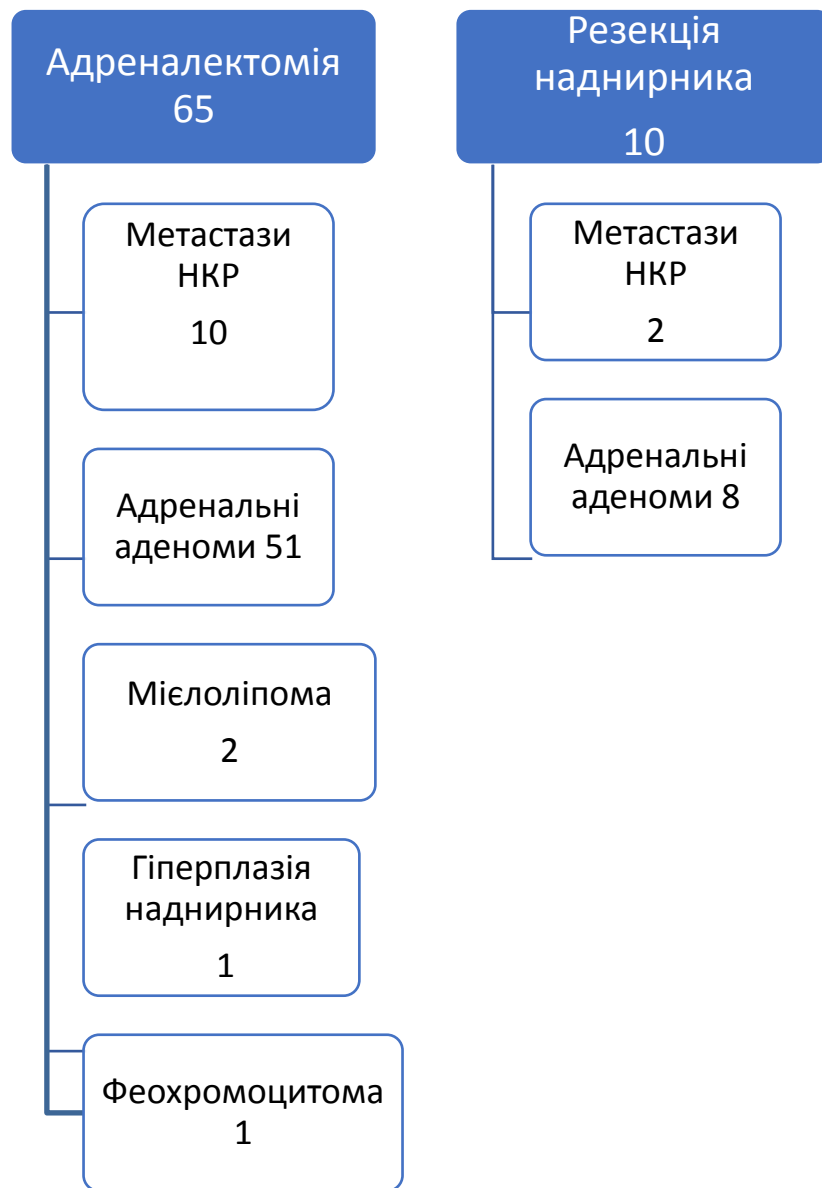


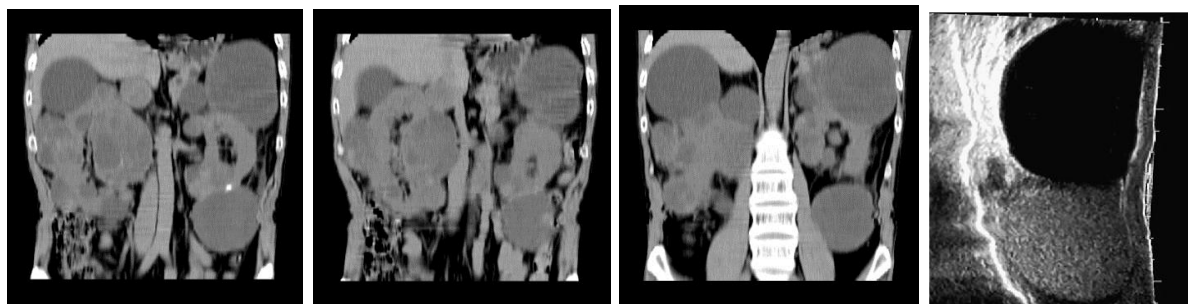
Схема 3.3. Структура адренальної патології у 75 пацієнтів з НКР і іпсилатеральними об'ємними утвореннями в надниркових залозах.

Враховуючи рідкість клінічної ситуації виявлення адренальної феохромоцитоме при нирково-клітинному раку, приводимо наступне клінічне спостереження пацієнта з хворобою von Hippel - Lindau.

Пацієнт Ч., 30 років, поступив в клініку із скаргами на болі в поперековій області ліворуч, навіть пальпованих об'ємних утворень в обох

бічних ділянках живота і періодичне підвищення артеріального тиску до рівня 150/100 мм рт.ст. З анамнезу відомо, що більше ніж 10 років страждає гормонозалежною пухирчаткою, з приводу чого є інвалідом 2-ої групи. Вищеописані скарги турбують впродовж останнього року. Також встановлено, що у пацієнта був брат-близнюк, який помер близько 10 років тому через неясну причину. Брат за 5 років до смерті був оперований з приводу пухлин головного мозку, які виявилися доброякісними. У матері будь-яких захворювань не відзначається (обстежена в клініці разом з сином). Батько помер близько 20 років тому (страждав на ниркове захворювання).

За даними УЗД і спіральної КТ у хворого виявлені множинні пухлини і ускладнені кісти обох нирок розмірами від 20 до 130 мм, а також множинні кісти підшлункової залози (рис.3.1). У голівці придатка лівого яєчка виявлена кіста до 18 мм в діаметрі.



а

б

в

г

Рис. 3.1. Пацієнт Ч. із хворобою VHL. а, б, в - фронтальні МСКТ реконструкції представляють множинні двобічні пухлини обох нирок різних розмірів і локалізації, а також множинні кісти підшлункової залози; г - ультрасонограма кісти придатка яєчка.

Спочатку пацієнтові проведено оперативне лікування ліворуч через більш виражену больову симптоматику з цього боку, і з більшою вірогідністю збереження лівої нирки. При цьому здійснені енкулеації та енуклеорезекції 11 пухлин і 2 кіст, які мали розміри від 20 до 130 мм і розташовувалися на різній глибині у різних відділах нирки (рис.3.2 а, 3.2 б). Розміри залишку нирки склали 80x30x25 мм, час теплової ішемії - 20 хвилин,

час холодової ішемії - 40 хвилин, об'єм крововтрати - близько 800 мл. Післяопераційний період ускладнився кровотечею в рану на 10 добу після операції, яке було припинено консервативно. Виписаний у задовільному стані на 20 добу. Гістологічне заключення: світлоклітинний рак нирки (переважно кістозна форма).

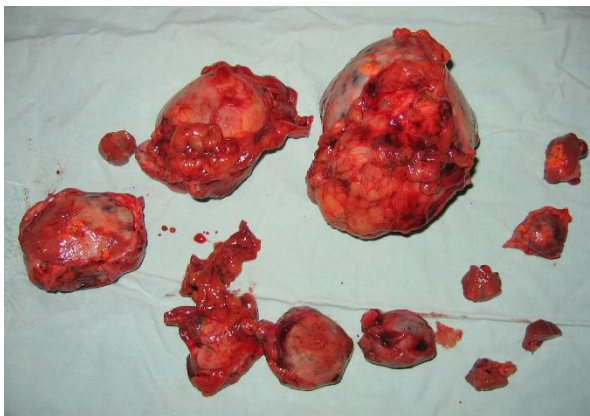
Через 4 місяці хворому проведено органозберігаюче втручання праворуч, яке полягало в енуклеації і енуклеорезекції 12 пухлин нирки (рис.3.2 в і 3.2 г). Розміри залишку нирки склали 100x50x35 мм, час теплової ішемії - 20 хвилин, об'єм крововтрати - близько 600 мл.



а



б



в



г

Рис.3.2. Макропрепаратт видалених пухлин лівої (а, б) і правої нирки (в, г).

Після успішного завершення органозберігаючих операцій праворуч, випадково виявлено об'ємне утворення правої надниркової залози розмірами близько 50 мм (Рис.3.3). Після накладенні затиску на праву адренальну вену,

показники артеріального тиску не змінилися. Через 5 хвилин після виконання правосторонньої адреналектомії відмічено різке падіння показників гемодинаміки з подальшою зупинкою серцевої діяльності.

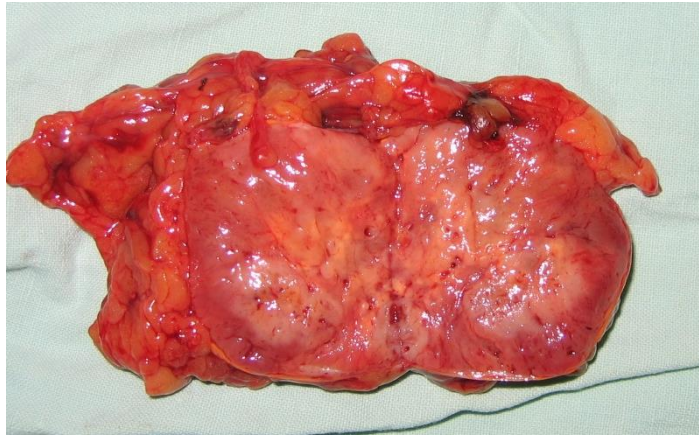


Рис. 3.3. Макропрепарат пухлини правої надниркової залози.

Після введення адреноміметиків серцева функція відновилася, але була нестабільною упродовж подальшої доби. Впродовж подальшого тижня стан хворого нормалізувався. Виписаний на 18 добу після операції. Гістологічне заключення: пухлини нирки мають будову світлоклітинного раку (переважно кістозна форма), пухлина надниркової залози є феохромоцитомою.

Через 12 місяців після першої операції пацієнт почав відмічати запаморочення і головні болі. Рівень АТ в межах 130/80 мм рт.ст. При комп'ютерній томографії нирок з контрастним посиленням ознак рецидиву пухлин в залишках нирок не виявлено. Проте, в проєкції лівої надниркової залози виявлено об'ємне утворення розмірами 18 мм.

Враховуючи навіність неврологічної симптоматики, пацієнт спрямований на консультацію до невропатолога. За даними КТ головного мозку виявлена кіста лівої тім'яної області розмірами 70x100 мм. З приводу цієї патології хворої оперований. Надалі вибув із спостереження.

Аналізуючи представлений випадок, треба підкреслити, що у пацієнтів з білатеральними множинними пухлинами нирок і об'ємними утвореннями надниркових залоз може мати місце синдром von Hippel - Lindau. Це важке аутосомно-домінантне захворювання зазвичай характеризується навіністю

феохромоцитом в одній або в обох надниркових залозах. Синхронне видалення феохромоцитоми в цих умовах може значно ускладнювати хід операції і вимагає відповідного обстеження і терапевтичної підготовки пацієнта на доопераційному етапі.

Резюмуючи цей підрозділ, треба відмітити, що доля синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком і мають показання до адреналектомії, склала 25% (27 з 108 спостережень). По відношенню до усіх 2084 оперованих пацієнтів цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижчий - 0,2% (2 з 968 хворих), тоді як в групі радикальної або циторедуктивної нефректомії досягав 2,2% (25 з 1116 випадків). Частота синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів НКР та іншої злоякісної патології залежно від виду хірургії представлена в таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Частота синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів НКР та іншої злоякісної патології залежно від виду хірургії**

	Частота злоякісного ураження іпсилатерального надниркової залози, n=27	Метастази, n=12	Пряме поширення пухлини, n=8	Інвазія пухлини в адренальну вену, n=7
Нефректомія, n=1116	25 (2,2%)	10 (0,9%)	8 (0,7%)	7 (0,6%)
Резекція нирки, n=968	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	0
Всього, n=2084	27 (1,3%)	12 (0,6%)	8 (0,4%)	7 (0,3%)

### **3.2. Особливості синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів НКР**

Хоча необхідність іпсилатеральної адреналектомії при виконанні радикальної нефректомії нині оспорується більшістю дослідників, існує певна частина пацієнтів, яка може мати певні переваги в онкологічних результатах при видаленні надниркової залози. Проте, прогностичні чинники адренального метастазування вивчені ще недостатньо, що не дозволяє точно визначити показання до використання цієї онкологічної тактики. Треба також враховувати погану виживаність пацієнтів, у яких є адренальні метастази. Було продемонстровано, що вона складає в середньому 10-15 місяців. Тому вивчення клініко-морфологічних особливостей адренальних метастазів нирково-клітинного раку для ідентифікації групи хворих з високою вірогідністю розвитку синхронних і метакронних метастазів є дуже важливим питанням цього розділу онкоурології.

Для вивчення клініко-морфологічних особливостей іпсилатеральних синхронних метастазів нирково-клітинного раку було проведено дослідження патологоанатомічних висновків і історій хвороб 108 пацієнтів, у яких хірургічне лікування включало адреналектомію або резекцію надниркової залози. Показаннями до втручання на іпсилатеральному наднирковій залозі являлася наявність у ній об'ємного утворення (n=75), адренальна травма (n=18), поширення пухлини на надниркову залозу (n=8) та інвазія пухлини в адренальну вену з просвіту ниркової або нижньої порожнистої вени (n=7). При цьому адреналектомія використовувалася в 96 спостереженнях, а резекція надниркової залози - в 12.

Серед усіх 108 пацієнтів, які піддалися синхронним операціям на іпсилатеральній наднирковій залозі, ізольовані адренальні метастази мали місце в 12 (11,1%) спостереженнях. Основні характеристики синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів і ниркових пухлин у 12 пацієнтів представлені в таблиці 3.2.

### Характеристики синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів і ниркових пухлин

№	Стать	Вік	Сторона ниркової пухлині	Розміри пухлини нирки, мм	Локалізація	Вид хірургії	Стадія	Розміри адрен. Mts, мм	Спостереження
1	М	64	ліва	74	Середньо-нижній сегмент	НЕ + рез надниркової залози	T3 aN0M0 з інвазією в жир	12	Mts в легені 24 мес, помер через 36 міс.
2	М	61	права	68	Верхній полюс	Рез нирки + рез надниркової залози	T1bN0M0	22	Живий 32 міс.
3	М	52	права	90	Середньо-нижній сегмент	НЕ + АЕ	T3 aN0M0 з інвазією в жир	46	Mts в легені і печінку через 8 мес, помер через 16 мес
4	М	49	ліва	180	Уся нирка	НЕ + АЕ	T3 bN0M0 с тромбом до діафрагми	18	Mts в легені, кістки через 36 мес, помер через 42 мес
5	Ж	57	ліва	70	Нижній полюс	НЕ + АЕ	T3 bN0M0 с тромбом до ретропечінкової НПВ	10	Помер через 13 мес
6	Ж	62	права	120	Уся нирка	НЕ + АЕ	T3 aN0M0 с інвазією в жир	28	Mts в легені через 6 Помер через 10 міс.
7	М	47	права	180	Уся нирка	НЕ + АЕ	T3 aN0M0 с тромбом ниркової вени	14	Помер через 20 мес
8	Ж	52	права	50	Середній сегмент	Рез нирки + АЕ	T1 bN0M0	18	Живий через 32 мес
9	М	71	ліва	65	Ср.сегмент	НЕ + АЕ	T2 N0M0	20	Живий 26 мес
10	М	60	ліва	160	Уся нирка	НЕ + АЕ	T3 aN0M0 з тромбом в нирковій вені	38	Mts в легені через 10 мес, живий 14 мес
11	Ж	58	права	60	Верхній полюс	НЕ + АЕ	T1 bN0M0	10	Жив10 мес
12	М	54	права	94	Середньо-верхній сегмент	НЕ + АЕ	T2N0M0	26	Живий 16 мес

Середній вік 8 (66,7%) чоловіків і 4 (33,3%) жінок не перевищував 57,3±6,9 років. Правобічні пухлини мали місце в 7 (58,3%) випадках, тоді як лівобічні - в 5 (41,7%). Розміри ниркових пухлин варіювали від 50 мм до 180 мм (в середньому 100,9±47,5 мм). Ураження верхнього або верхньо-середнього сегменту нирки відзначалося тільки у 3 (25%) пацієнтів, в 4 (33,3%) спостереженнях виявлено тотальне заміщення нирки пухлиною, в інших 5 (41,7%) випадках був уражений середній або нижній нирковий сегмент. Середні розміри метастазів в надниркові залози склали 21,8±11,2 мм (від 10 до 46 мм). Неінвазивні форми раку нирки (T1 b - T2) були зафіксовані у 5 (41,7%) хворих. Поширення ниркової пухлини у венозну систему було виявлене в 4 (33,3%) ситуаціях (2 - ниркова вена, 2 - НПВ), ще у 3 (25%) пацієнтів неопластичний процес проростав в паранефральну жирову клітковину.

Відносно виду хірургічних втручань, треба відмітити, що велика частина операцій включала видалення нирки (n=10/83,3%), енуклеорезекція пухлини нирки була виконана тільки в 2 (16,7%) спостереженнях. Операції на наднирковій залозі носили органозберігаючий характер також в 2 (16,7%) випадках, в одному (8,3%) з них резекція надниркової залози поєднувалася з резекцією нирки.

### **3.3. Порівняльний аналіз пацієнтів і пухлин у групах адренальних метастазів і неметастатичних об'ємних утворень**

Ми також виконали порівняльний аналіз особливостей пацієнтів і пухлин у групі адренальних метастазів і в групі адренальних об'ємних утворень, які не були метастазами НКР. До цієї роботи увійшли 12 хворих з адренальними метастазами і 59 пацієнтів з аденомами надниркової залози (пацієнти з феохромоцитомою, адренальною гіперплазією і мієлоліпомою з дослідження були виключені).

Клініко-морфологічні характеристики пацієнтів з НКР і іпсилатеральними адренальними метастазами або аденомами представлена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Клініко-морфологічні характеристики 71 пацієнта з НКР і іпсилатеральними адренальними метастазами або аденомами**

	З метастазами n=12	З аденомами n=59	Значення p
Середній вік пацієнтів	57,3±6,9 років	63,8±8,5 років	>0,1
Пацієнти з АТ>140 мм рт.ст.	3 (25%)	21 (35,6%)	>0,482
Пацієнти з гіпертонічним кризом більше 1 раз на місяць	1 (8,3%)	8 (13,6%)	>0,617
Ознаки синдрому Кушинга	0	5 (8,5%)	>0,299
Ознаки гіперальдостеронізму	0	2 (3,4%)	>0,519
Ознаки гіперандрогенії	0	1 (1,7%)	>0,651
Лівобічні пухлини	5 (41,7%)	23 (39,0%)	>0,862
Правобічні пухлини	7 (58,3%)	36 (61,0%)	>0,862
Верхній полюс нирки	3 (25%)	12 (20,3%)	>0,717
Тотальне ураження нирки	4 (33,3%)	9 (15,3%)	>0,147
Середній сегмент або нижній полюс нирки	5 (41,7%)	38 (64,4%)	>0,147
Середній розмір пухлини, мм	100,9±47,5 мм	82,2±8,6	>0,1
T1-T2	5 (41,7%)	42 (71,2%)	>0,053
T3a (інвазія в жир)	3 (25%)	11 (18,6%)	>0,613
T3a-c (інвазія у вену)	4 (33,3%)	6 (10,2%)	<0,040
M+	2 (16,7%)	5 (8,5%)	>0,389
Середній розмір утворення надниркової залози, мм	21,8±11,2	16±4,8	>0,1
Резекція нирки	2 (16,7%)	8 (13,6%)	>0,780
Нефректомія	10 (83,3%)	51 (86,4%)	>0,780
Резекція надниркової залози	2 (16,7%)	8 (13,6%)	>0,780
Адреналектомія	10 (83,3%)	51 (86,4%)	>0,780

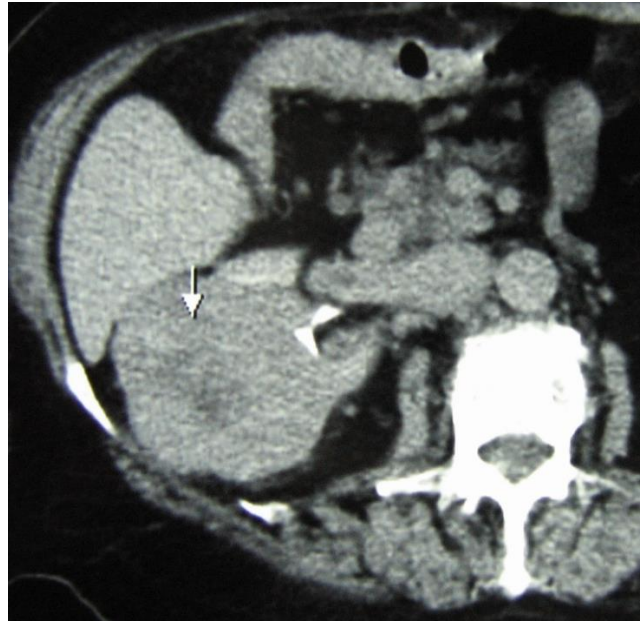
При аналізі пухлин із групи доброякісних утворень іпсилатеральної надниркової залози було виявлено, що у більшості випадків (n=51/86,4%) вони були представлені кортикальними адренальними аденомами без ознак гормональної активності, які мали середні розміри 16±4,8 мм і не проявлялися будь-якими симптомами (n=43/72,9%). Серед усіх 59

спостережень гістологічна структура доброякісних новоутворень найчастіше була представлена світлоклітинними ( $n=41/69,5\%$ ) і змішано-клітинними ( $n=17/28,8\%$ ) аденомами. Темно-клітинна аденома мала місце в одному спостереженні ( $n=1/1,7\%$ ). Найбільш поширеною скаргою у пацієнтів цієї групи було постійне або періодичне підвищення АТ ( $n=21/35,6\%$ ). Кількість пацієнтів із частим гіпертонічним кризом була вища, ніж в групі адренальних метастазів, проте ці відмінності не були статистично достовірними. Збільшення маси тіла за останні місяці на 5 кг або більше відмічали троє ( $5,1\%$ ) хворих. Клінічні прояви хвороби Іценко-Кушинга були виявлені у 5 ( $8,5\%$ ) пацієнтів, ще у 2 ( $3,4\%$ ) хворих були симптоми хвороби Конна. Ці діагнози були підтверджені наявністю гіперсекреції глюкокортикоїдів і альдостерону. У однієї пацієнтки з ознаками вірилізації був виявлений підвищений рівень тестостерона крові (рис. 3.4). У групі адренальних метастазів ознак гормональної активності новоутворень надниркових залоз не було зафіксовано в жодному зі спостережень.

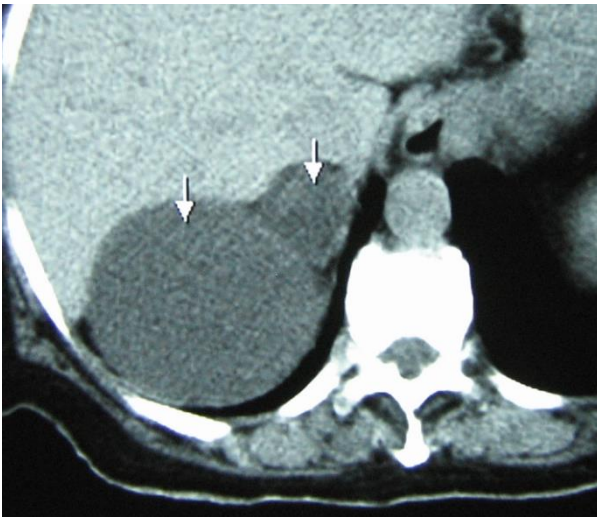
Множинні іпсилатеральні аденоми були виявлені в 3 ( $5,1\%$ ) випадках. При морфологічному дослідженні адренальні аденоми найчастіше мали тонку капсулу і м'яко-еластичну консистенцію. Їх колірні характеристики були представлені специфічним вохряно-жовтим кольором і не залежали від особливостей гістологічної будови. У більшості випадків вони були однорідними, проте у частини пацієнтів мали місце включення у вигляді вогнищ червоного або сіруватого кольору ( $n=6/10,2\%$ ) (рис.3.5).



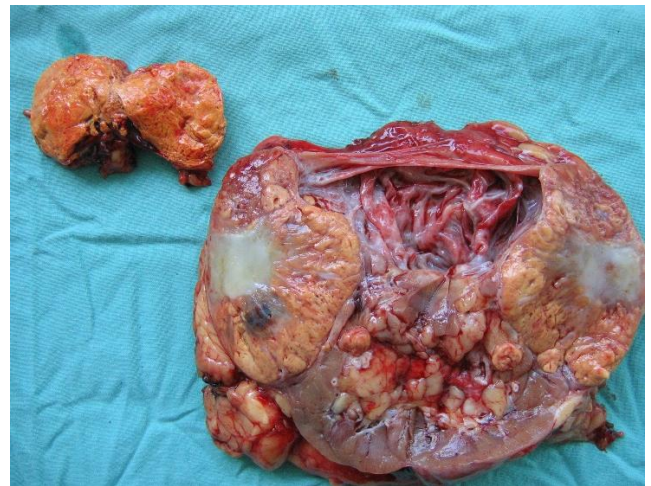
а



б

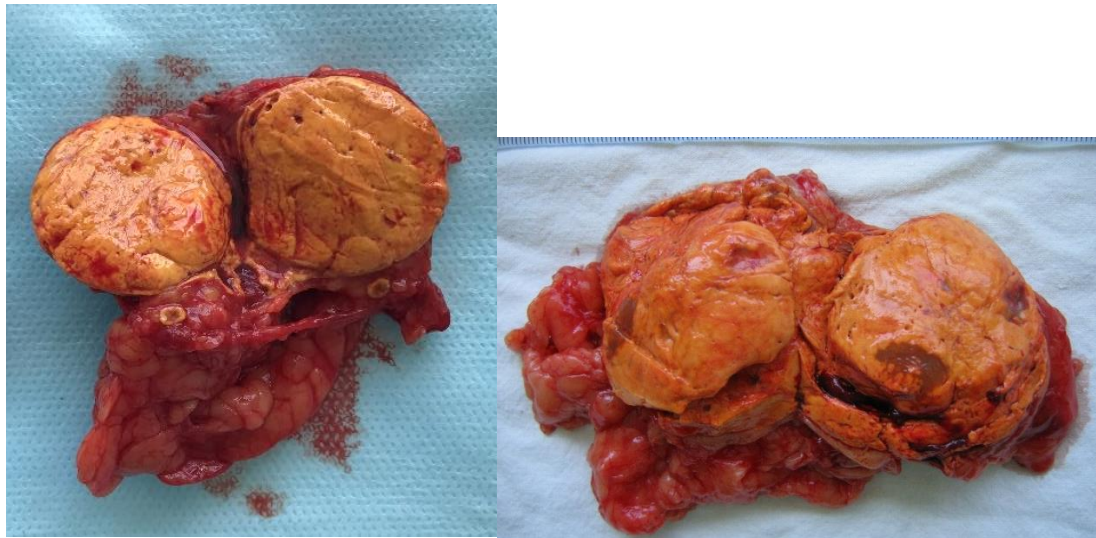


в



г

Рис. 3.4. а - ознаки вірилізму у пацієнтки з пухлиною правої нирки і пухлиною правої надниркової залози; б - аксіальний КТ скан пухлини середнього сегменту правої нирки; в - аксіальний скан демонструє пухлину правої надниркової залози і просту кісту середнього сегменту правої нирки; г - макропрепарати видаленої надниркової залози і правої нирки після радикальної нефректомії.



а

б



в

г

Рис.3.5. Макропрепарати іпсилатеральних адренальних аденом. а - аденома специфічного вохряно-жовтого кольору і однорідної структури; б - аденома жовтого кольору з неоднорідною структурою (зона неоднорідності займає менше 50% площі зрізу пухлини); в і г - аденоми з неоднорідною структурою (зона неоднорідності займає більше 50% площі зрізу пухлини за рахунок фіброзної дегенерації (в) і крововиливів (г)).

Метастатичні утворення в наднирковій залозі мали різні макроскопічні характеристики: їх структура варіювала від однорідної до украй гетерогенної через вогнища некрозу або крововиливи, а колір від ясно-жовтого до червоно-сірого (рис. 3.6). Середні розміри адренальних метастазів значно не відрізнялися від розмірів аденом ( $p > 0,1$ ).

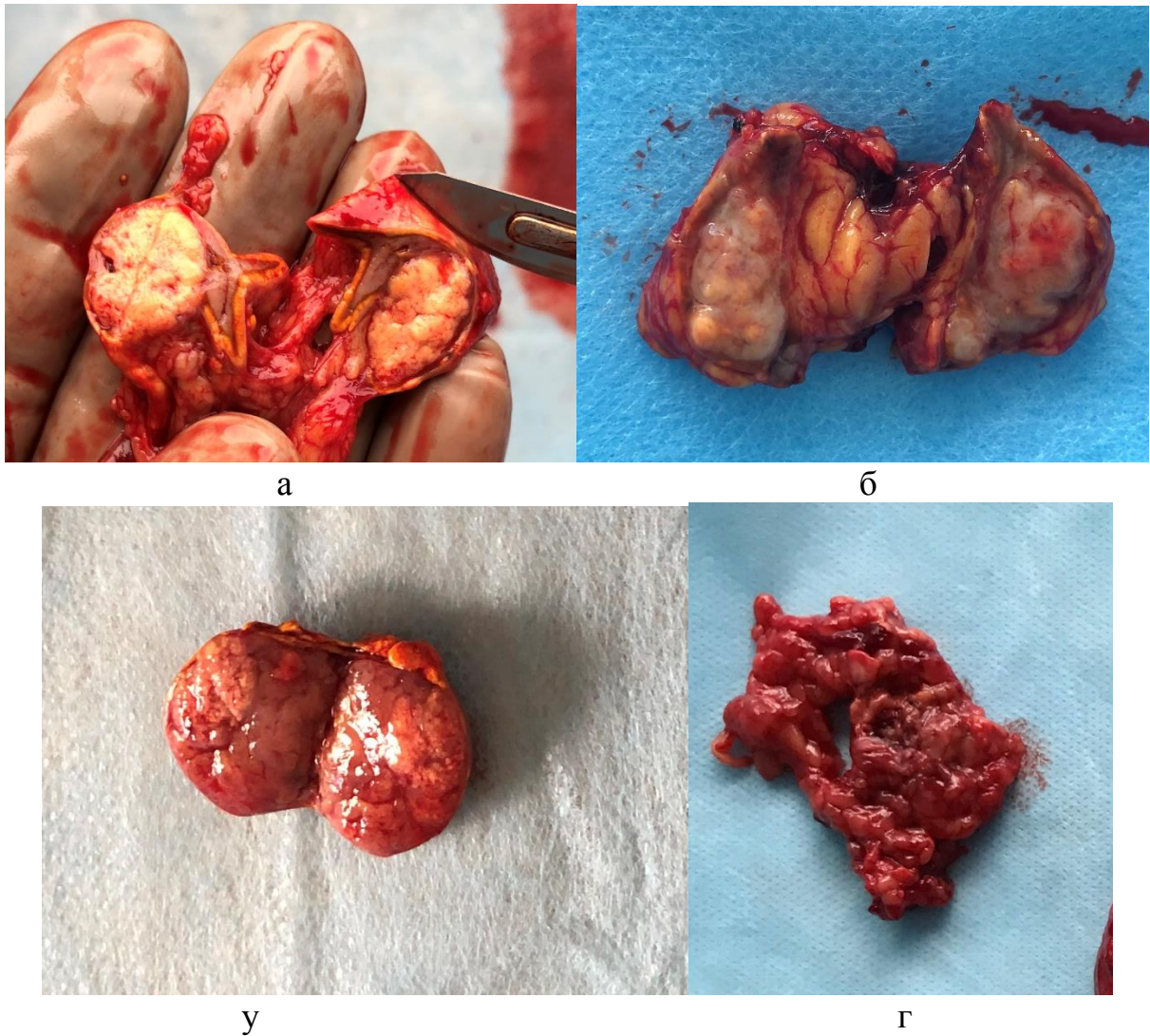


Рис.3.6. Макропрепарати іпсилатеральних адренальних метастазів НКР.  
 а - метастаз жовтого кольору і однорідної структури; б - метастаз сірого кольору з жовтими вкрапленнями і гетерогенною структурою; в - метастаз сіро-червоного кольору з жовтими вкрапленнями; г - метастаз без псевдокапсули сіро-червоного кольору з гетерогенною структурою і м'якою консистенцією.

При ретроспективній оцінці даних комп'ютерної томографії відносно характеристик адренальних утворень нам не вдалося продемонструвати об'єктивних відмінностей в обох досліджених групах (табл.3.4).

Розглядаючи характеристики ниркових пухлин у пацієнтів обох груп, необхідно відмітити, що їх розмір був трохи вищий у хворих з адренальними метастазами ( $100,9 \pm 47,5$  мм у порівнянні з  $82,2 \pm 8,6$  мм) ( $p > 0,1$ ). Відсоток пухлин верхнього полюса нирки в досліджених групах не відрізнявся ( $p > 0,717$ ).

**МСКТ характеристики пухлин надниркових залоз в обох групах**

	З метастазами n=12	Без метастазів n=59	p
Розмір пухлини надниркової залози	21,8±11,2 мм	16±4,8 мм	>0,1
Гетерогенне контрастне посилення	7 (58,3%)	22 (37,3%)	>0,182
Швидке вимивання контрасту	6 (50%)	42 (71,2%)	>0,157

Тотальне заміщення нирки пухлиною частіше спостерігалось у пацієнтів з метастазами в надниркову залозу, проте прогностичного значення ця ознака не мала ( $p > 0,147$ ). Єдиним параметром, який зустрічався достовірно частіше у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням, було макроскопічне поширення пухлини нирки в ниркову або нижню порожнисту вену ( $p < 0,040$ ). Такий чинник як інвазія раку в жирову клітковину не продемонструвала об'єктивних відмінностей у двох досліджених групах ( $p > 0,613$ ).

Таким чином, прогностичне значення щодо диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з нирково-клітинним раком продемонстрував тільки один параметр: макроскопічне внутрішньовенозне поширення раку. Характеристики самих адренальних утворень (розміри або їх структура) не були об'єктивними прогностичними ознаками. Такі специфічні характеристики МСКТ зображень пухлин надниркових залоз як гетерогенне контрастне посилення і швидке вимивання контрасту в нашій ретроспективній роботі також не мали достовірного прогностичного значення ( $p > 0,182$  і  $p > 0,157$ ).

Розподіл хірургічних втручань відносно їх виду був схожим в обох групах. При цьому переважали нефректомії з іпсилатеральними адреналектоміями. Резекції надниркових залоз були рідкісним хірургічним

підходом, і у більшості випадків використовувалися при невеликих розмірах адренальних новоутворень і у пацієнтів з місцевопоширеним раком нирки (рис. 3.7).

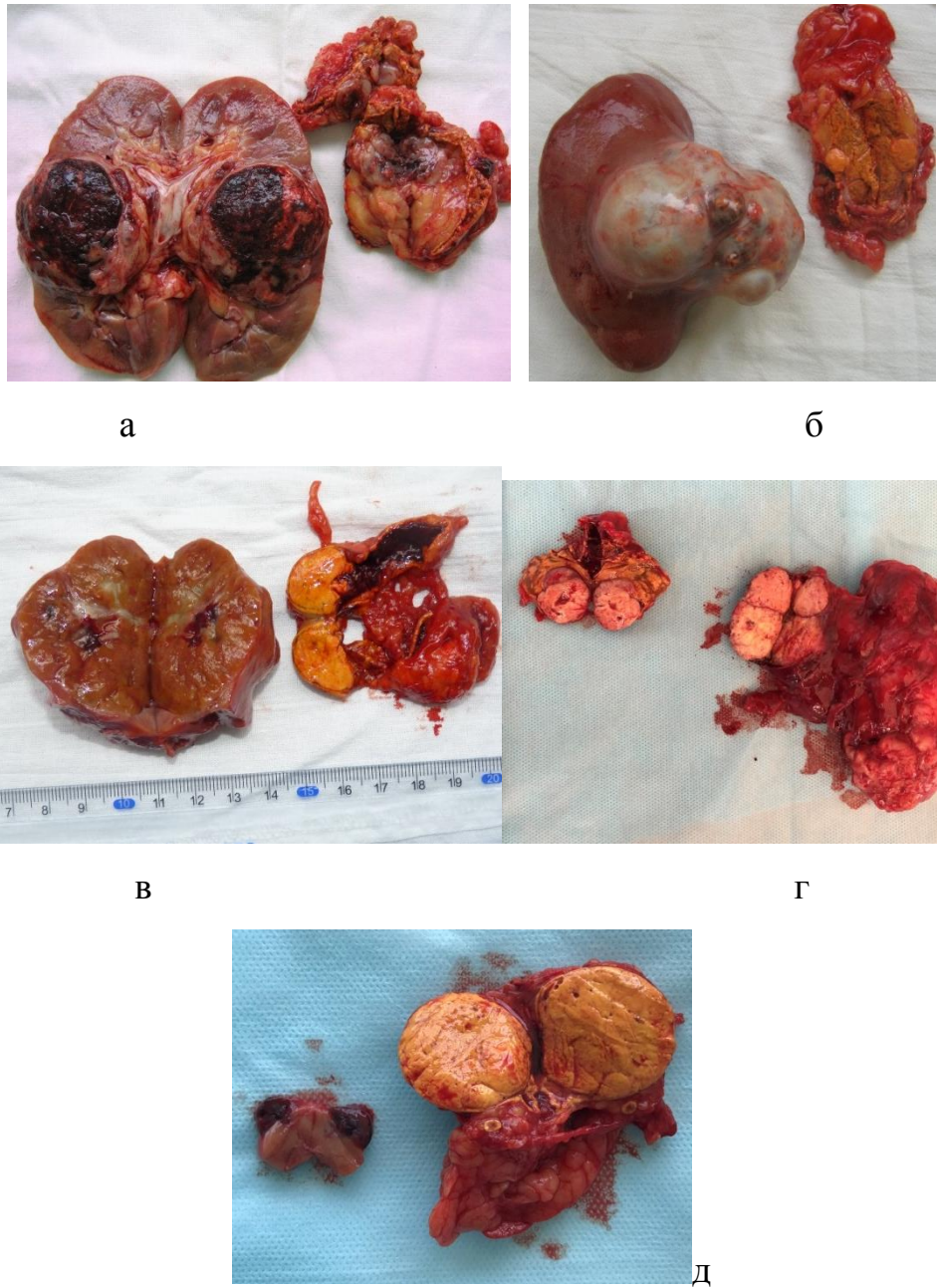


Рис.3.7. Різні види хірургічних втручань у пацієнтів з пухлинами нирки і іпсилатеральної надниркової залози. а - нефректомія + адреналектомія при метастазі в надниркову залозу; б - нефректомія + адреналектомія у зв'язку з аденомою надниркової залози; в - резекція нирки + адреналектомія у зв'язку з аденомою надниркової залози; г - резекція нирки + адреналектомія при метастазі в надниркову залозу; д - резекція нирки + резекція надниркової залози у зв'язку з адренальною аденомою.

Аналізуючи отримані дані, необхідно відмітити обмеження нашого дослідження, які передусім включають невелику кількість вивчених випадків

адренальних метастазів. Це пояснюється поліпшенням ситуації з діагностикою пухлин нирок, яка спостерігається упродовж останніх десяти років, і поза сумнівом пов'язана з широким впровадженням в повсякденну клінічну практику мультиспіральної комп'ютерної томографії. Деякі несподіваними виявилися результати дослідження прогностичного значення різних параметрів ниркової пухлини щодо можливої наявності у пацієнта іпсилатеральних адренальних метастазів. Єдиною ознакою, яка мала достовірні статистичні характеристики, було макроскопічне внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення. На наш погляд, це пояснюється можливістю ретроградного проникнення пухлинних клітин через адренальні вени безпосередньо до тканини надниркової залози. Подібні умови легко виникають при проростанні раку до просвіту лівої ниркової вени з повною блокадою відтоку крові через ліву адренальну вену або при масивних пухлинних тромбах супраренального відділу нижньої порожнистої вени з блокадою кровотоку у вені правої надниркової залози. З іншого боку, внутрішньовенозне проникнення пухлини у більшості випадків призводить до формування нових шляхів відтоку венозної крові з нирки через безліч дрібних вен заочеревинної клітковини, що може бути одним з шляхів гематогенного метастазування, зокрема до іпсилатеральної надниркової залози. Тому ми вважаємо іпсилатеральну адреналектомію абсолютно показаною у пацієнтів як з право- так і з лівобічними пухлинами нирок, що поширюються у ниркову або в нижню порожнисту вену.

### **Висновок**

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатерального надниркової залози у пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком і мають показання до адреналектомії, склала 25% (27 з 108 спостережень). По відношенню до усіх 2084 оперованих пацієнтів цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижчий - 0,2% (2 з

968 хворих), тоді як в групі радикальної або циторедуктивної нефректомії досягав 2,2% (25 з 1116 випадків).

Для пацієнтів із синхронними адренальними метастазами НКР характерні великі розміри ниркових пухлин (в середньому  $100,9 \pm 47,5$  мм). Ураження верхнього сегменту нирки зустрічається у тільки у 25% пацієнтів, тоді як тотальне заміщення нирки пухлиною виявляється у 33,3% хворих. Середні розміри метастазів у надниркові залози складають  $21,8 \pm 11,2$  мм. У більшості випадків нирково-клітинний рак із ізольованими адренальними метастазами демонструє ознаки місцевого поширення (58,3%).

Прогностичне значення щодо диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з нирково-клітинним раком продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенне поширення раку. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. Іпсилатеральна адреналектомія абсолютно показана у пацієнтів як з право- так і з лівобічними пухлинами нирок, що поширюються у ниркову або в нижню порожнисту вену.

*Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових статтях:*

1. Баларабе У., Лесовая А. В. Анализ ипсилатеральной адренальной патологии у пациентов с почечно-клеточным раком. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6; 4(32): 70-77.
2. Баларабе У.М Структура адренальної патології у пацієнтів з нирковоклітинним раком. “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” Мат. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру. м. Харків 18 лютого 2020; 12-13.
3. Баларабе У., Шукин Д.В., Стецишин Р.В., Лесовая А.В. Анализ клинико-морфологических особенностей адренальных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. м. Харків, 2021; 35-40.

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АДРЕНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ

Оцінка результатів лікування базувалася на аналізі рівня і характеристик ускладнень, а також параметрів загальної і вільної від прогресії виживаності у пацієнтів з НКР і синхронними іпсилатеральними утвореннями в надниркових залозах, а також у порівняльному аспекті в підгрупах адренальних аденом і метастазів.

### 4.1. Ускладнення

До аналізу ускладнень увійшов 81 пацієнт (22 - з метастазами і 59 – з аденомами надниркової залози). Клініко-морфологічні особливості цих хворих та їх пухлин представлений в таблиці 4.1. У підгрупах порівняння пацієнти за усіма основними параметрами мали схожі характеристики за винятком пропорції хворих із тотальним заміщенням нирки новоутворенням ( $p < 0,042$ ), з внутрішньовенозним поширенням пухлини ( $p < 0,021$ ), розмірами ниркової пухлини більше 10 см ( $p < 0,001$ ) і розмірами адренальних вогнищ більше 30 мм ( $p < 0,002$ ). Останні параметри переважали серед пацієнтів з метастазами. У пацієнтів з адренальними аденомами достовірно частіше зустрічалися ниркові пухлини у стадії T1-T2 ( $p < 0,035$ ).

Середня тривалість госпіталізації 22 пацієнтів з адренальними метастазами і 59 хворих з адренальними аденомами склала  $12,8 \pm 3,2$  доби. Серед видів операцій переважали нефректомії з адреналектоміями, які були виконані в 57 (70,4%) з 81 спостереження. На долю нефректомій з адренальною резекцією припало 13 (16,0%) випадків. Резекція нирки з адреналектомією виконали у 8 (9,9%) хворих, тоді як резекція нирки у поєднанні з адренальною резекцією - у 3 (3,7%) пацієнтів.

Операції поєднувалися з видаленням внутрішньовенозних пухлинних тромбів в 13 (16,0%) спостереженнях.

**Клініко-морфологічні особливості хворих та їх пухлин,  
що увійшли до аналізу ускладнень**

	3 метастазами n=22	3 аденомами n=59	Значення p
Середній вік пацієнтів	59,7±7,4 років	63,8±8,5 років	>0,1
Вік старше 60 років	9 (40,9%)	38 (64,4%)	>0,060
Лівобічні пухлини	12 (54,5%)	23 (39,0%)	>0,214
Правобічні пухлини	10 (45,5%)	36 (61,0%)	>0,214
Верхній полюс нирки	6 (27,3%)	12 (20,3%)	>0,502
Тотальне ураження нирки	8 (36,4%)	9 (15,3%)	<0,042
Середній розмір пухлини, мм	93,3±38,7	82,2±8,6	>0,1
Розмір пухлини більше 7 см	11 (50%)	38 (64,4%)	>0,242
Розмір пухлини більше 10 см	8 (36,4%)	4 (6,8%)	<0,001
T1-T2	10 (45,5%)	42 (71,2%)	<0,035
T3a (інвазія в жир)	5 (22,7%)	11 (18,6%)	>0,681
T3a-c (інвазія у вену)	7 (31,8%)	6 (10,2%)	<0,021
Середній розмір утворення надниркової залози, мм	28,2±13,8	16±4,8	>0,1
Розмір адренального вогнища більше 15 мм	18 (81,8%)	38 (64,4%)	>0,136
Розмір адренального вогнища більше 20 мм	14 (63,6%)	24 (40,7%)	>0,070
Розмір адренального вогнища більше 30 мм	7 (31,8%)	3 (5,1%)	<0,002

При цьому переважали венакаватромбектомії – у 9 (11,1%), тоді як пухлинні тромби, обмежені нирковою веною, мали місце у 4 (4,9%) хворих. У 2 (22,2%) з 9 випадків кавальних тромбів вони поширювалися супрадіафрагмально, в 3 (33,3%) - в ретропечінковий відділ НПВ і в 4 (44,5%) - у підпечінковий відділ НПВ. У 2 (9,1%) з 22 пацієнтів адренальні метастази проникали у просвіт ниркової або нижньої порожнистої вени. В одному випадку адренальний метастаз інвазивував тканину печінки і стінку нижньої порожнистої вени. Лімфаденектомія виконувалася в 17 (21%) спостереженнях.

Основні характеристики хірургічних втручань в порівняльному аспекті між групами представляє таблиця 4.2.

Таблиця 4.2

**Основні характеристики хірургічних втручань в порівняльному аспекті між групами**

	Група метастазів n=22	Група аденом n=59	P
Тривалість госпіталізації, діб	13,2±3,4	12,4±2,6	>0,1
Нефректомія+АЕ	13 (59,1%)	44 (74,6%)	>0,178
Нефректомія+АР	7 (31,9%)	6 (10,2%)	<0,021
Резекція нирки+АЕ	1 (4,5%)	7 (11,8%)	>0,324
Резекція нирки+АР	1 (4,5%)	2 (3,4%)	>0,816
Тромбектомія	7 (31,8%)	6 (10,2%)	<0,021
Тромбектомія (ниркова вена)	2 (9,1%)	2 (3,4%)	>0,296
Тромбектомія (НПВ)	5 (22,7%)	4 (6,8%)	<0,046
Лімфаденектомія	6 (27,3%)	11 (18,6%)	>0,710

При порівнянні підгруп адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з метастатичним ураженням надниркової залози відзначалося тривале перебування у стаціонарі, що можна пояснити великою кількістю пухлин з внутрішньовенозним поширенням. Проте, відмічені відмінності не були статистично достовірними. Спектр хірургічних втручань також був схожим в обох підгрупах, проте у підгрупі метастазів об'єктивно частіше виконувалася тромбектомія ( $p < 0,021$ ), зокрема венакаватромбектомія ( $p < 0,046$ ). Ця тенденція також стосувалася виконання нефректомії з адренальної резекцією ( $p < 0,021$ ). Резекція нирки частіше використовувалася у підгрупі адренальних аденом (9/15,3% у порівнянні з 2/9,1%), тоді як адренальна резекція - в підгрупі метастазів (8/36,4% в порівнянні з 8/13,6%), але відмінності не були значимими. Спектр і частота інтраопераційних ускладнень представлені в таблиці 4.3.

Загальний рівень інтраопераційних ускладнень досягав 19,8% (n=16). Середня тривалість операції складала 129,6±36,7 хвилин і була трохи вища у пацієнтів з адренальними метастазами. Інтраопераційної летальності не відмічено. Об'єм крововтрати у всіх пацієнтів не перевищував у середньому 780±103,3 мл, проте кровотечі об'ємом більше за один літр були зафіксовані в 16 (19,8%) випадках.

## Спектр і частота інтраопераційних ускладнень

	Група метастазів n=22	Група аденом n=59	P
Тривалість операції, хв	136,4±30,8	122,8±42,6	>0,1
Об'єм крововтрати, мл	880±110,2	680±96,4	>0,1
Кровотеча більше 1,0 л	7 (31,8%)	9 (15,3%)	>0,101
Гостра гіпотонія	4 (18,2%)	4 (6,8%)	>0,130

У цих пацієнтів об'єм крововтрати варіював від 1200 до 3500 мл і в середньому складав 1950±380,8 мл. Кровотечі великого об'єму переважали в підгрупі метастатичного ураження. Гостра гіпотонія під час операції була зафіксована в 8 (9,9%) спостереженнях. У більшості випадків (7/87,5%) вона була пов'язана з кровотечею, у одного (12,5%) хворого відзначалася кардіальна аритмія. Хоча інтраопераційні ускладнення переважали у підгрупі адренальних метастазів, ці відмінності не були статистично достовірними.

Ми також вивчили частоту і особливості післяопераційних ускладнень у 22 хворих з адренальними метастазами і порівняли їх з підгрупою адренальних аденом. Детальну характеристику післяопераційних ускладнень в підгрупі адренальних метастазів представляє таблиця 4.4.

Загальний рівень післяопераційних ускладнень в усій групі з 81 пацієнта з НКР і об'ємними утвореннями надниркових залоз складав 16,0% (n=13), а в підгрупі 22 адренальних метастазів досягав 31,8% (n=7). Градація II ускладнень за Clavien - Dindo мала місце тільки у одного хворого, тоді як інші ускладнення були важкими і відносилися до градацій  $\geq$  III (III - 1, IV - 3 і V - 1), що склало 27,3% (n=6).

Таблиця 4.4

## Характеристика післяопераційних ускладнень у 22 пацієнтів з адренальними метастазами

	Вік, років	T-стадія ниркової пухлини	Розмір ниркової пухлини, мм	Розміри адр MTS, мм	Операція	Ускладнення (Clavien - Dindo)
1	64	T3a (жир)	74	12	HE+AE	
2	61	T1b	68	22	HE+AP	
3	52	T3b (НПВ)	90	46	HE+AE	
4	49	T3b (НПВ)	180	18	HE+AE	
5	57	T1b	70	10	HE+AP	
6	62	T2	120	28	HE+AE	Фібриляція передсердя, 2-а доба, реанімаційне відділення (IV)
7	47	T3b (НПВ)	180	14	HE+AE	Кровотеча через 3 години, реоперація (III)
8	52	T1b	50	18	HE+AP	
9	71	T1b	65	20	РП+AP	
10	60	T3b (НПВ)	160	38	HE+AE	Тромбоз НПВ, ОПН, діаліз, 3-а доба (IV)
11	58	T1b	60	10	HE+AP	
12	54	T3a (ниркова вена)	94	26	HE+AE	
13	55	T2	120	52	HE+AP	
14	60	T3a (жир)	68	56	HE+AE білатеральна	Гіпотонія, реанімаційне відділення, 25-е сут (IV)
15	64	T1b	60	30	HE+AP	
16	52	T3a (жир)	100	34	HE+AE білатеральна	Гіпотонія, 14-а доба, реанімаційне відділення (IV)
17	68	T3a (жир)	98	40, з інвазією в НПВ	HE+AE	
18	62	T3b (НПВ)	120	26	HE+AE	
19	75	T3a (ниркова вена)	60	28	HE+AE	
20	59	T3a (жир)	80	50, з інвазією в печінку і стінку НПВ	HE+AE	Гостра серцева недостатність, помер у 1-у добу (V)
21	60	T1b	65	18	HE+AE	
22	72	T1b	70	12	HE+AP	Кишкова непрохідність 6-у добу, вилікована консервативно (II)

Синхронні іпсилатеральні

Синхронні білатеральні

Метахронні

Виникнення ускладнень, пов'язаних безпосередньо з операцією, відзначалося переважно впродовж перших трьох діб. Тоді, як проблеми з вираженою адренальною недостатністю фіксувалися через 14 або 25 діб після операції. Серед 8 пацієнтів тих, що перенесли адренальну резекцію ускладнення було виявлене тільки в одному (12,5%) випадку. До того ж воно не залежало від характеру операції.

Відносно характеру метастатичного ураження необхідно відмітити, що ускладнення зустрічалися у 25% (n=3) хворих з групи синхронних іпсилатеральних метастазів, у 50% (n=2) з групи синхронних білатеральних метастазів і у 33,3% (n=2) з групи метакронного адренального ураження.

При порівнянні підгруп метастазів і адренальних аденом було виявлено достовірне переважання кількості ( $p < 0,021$ ) і тяжкості післяопераційних ускладнень у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням (табл.4.5).

Таблиця 4.5

**Порівняльна характеристика післяопераційних ускладнень в підгрупах адренальних метастазів і аденом**

	Група метастазів n=22	Група аденом n=59	P
Гіпотонія, перевід у відділення інтенсивної терапії	2 (9,1%)	0	<0,022
Геморагічний інсульт, перевід у відділення інтенсивної терапії	0	1 (1,7%)	>0,540
Гостра шлункова кровотеча, припинена консервативно	0	1 (1,7%)	>0,540
Кровотеча, реоперація	1 (4,5%)	0	>0,105
Фібриляція передсердя, перевід у відділення інтенсивної терапії	1 (4,5%)	1 (1,7%)	>0,472
Кровотеча, припинена консервативно	0	1 (1,7%)	>0,540
Гостра серцева недостатність, смерть	1 (4,5%)	0	>0,105
Гостра серцева недостатність з набряком легенів і мозку	0	1 (1,7%)	>0,540
Тромбоз НПВ, ОПН, діаліз	1 (4,5%)	1 (1,7%)	>0,472
Кишкова непрохідність	1 (4,5%)	0	>0,105
Усі ускладнення	7 (31,8%)	6 (10,2%)	<0,021
Градація за Clavien – Dindo $\geq$ III	6 (27,3%)	4 (6,8%)	<0,015

Зокрема, ці відмінності були виразно виражені при оцінці ускладнень, за Clavien – Dindo  $\geq$  III ( $p < 0,015$ ). Ще одним ускладненням, яке частіше спостерігалось у підгрупі метастазів, була виражена гіпотонія, яка вимагала переводу пацієнта до відділення інтенсивної терапії ( $p < 0,022$ ). Інший спектр післяопераційних ускладнень об'єктивно не відрізнявся в обох підгрупах.

Ми провели дослідження прогностичного значення різних клініко-морфологічних параметрів пухлини щодо розвитку ускладнень за допомогою аналізу частотним калькулятором (табл.4.6).

Таблиця 4.6

**Результати аналізу частотним калькулятором чинників прогнозу відносно розвитку важких післяопераційних ускладнень у 22 пацієнтів з метастазами НКР в надниркову залозу**

Клініко-морфологічні параметри	З ускладненнями (n=7)	Без ускладнень (n=15)	P при аналізі частотним калькулятором
Вік >60 років (n=9)	4 (57,1%)	5 (33,3%)	>0,303
Тотальне ураження нирки (n=8)	4 (57,1%)	4 (26,7%)	>0,183
Розмір пухлини більше 7 см (n=11)	5 (71,4%)	6 (40%)	>0,185
Розмір пухлини більше 10 см (n=8)	5 (71,4%)	3 (20%)	<0,030
Інвазія в жир (T3a) (n=5)	3 (42,9%)	2 (13,3%)	>0,138
Інвазія у вену (T3a-c) (n=7)	2 (28,6%)	5 (33,3%)	>0,828
Розмір адренального метастаза більше 20 мм (n=13)	5 (71,4%)	8 (53,3%)	>0,431
Розмір адренального метастаза більше 30 мм (n=7)	4 (57,1%)	6 (40,0%)	>0,462
Об'єм крововтрати більше 1,0 л (n=7)	5 (71,4%)	2 (13,3%)	<0,013

При цьому найбільші відмінності були зафіксовані тільки у пацієнтів з пухлинами розмірами більше 10 см, а також з інтраопераційною

крововтратою більше 1,0 літра. Розміри адренальних метастазів, наявність інвазивних ознак пухлини нирки, а також тотальне ураження нирки не продемонстрували статистичного значення.

Для з'ясування найбільш важливих прогностичних ознак також був проведений дискримінантний аналіз, результати якого представляє таблиця 4.7.

Таблиця 4.7

**Результати дискримінантного аналізу чинників, що впливають на важкі ускладнення у 22 пацієнтів з метастазами НКР**

Чинники	Значення коефіцієнта дискримінанта F	p - level
Вік, років	0,013	>0,909
Чоловіча стать	0,538	>0,472
Права сторона	0,528	>0,476
Розміри пухлини нирки, мм	0,781	>0,387
Розміри пухлини більше 10 см	5,201	<0,039
Об'єм крововтрати більше 1 літра	10,189	<0,005
Тотальне ураження нирки	1,908	>0,182
Пухлини верхньої частини нирки	0,826	>0,374
НЕ+АЕ	0,826	>0,374
НЕ+Рез надниркової залози	0,096	>0,760
Рез нирки+ АЕ	0,455	>0,508
Рез нирки + рез надниркової залози	0,455	>0,508
Вен інвазія	0,538	>0,472
Інвазія в жир	0,183	>0,673
Розміри адрен метастазів	2,644	>0,124

Це дослідження продемонструвало, що найбільш високий дискримінантний коефіцієнт мають такі ознаки, як об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л (10,189) і розміри ниркової пухлини більше 10 см (5,201). На підставі цих даних була створена система рівнянь дискримінантів прогнозування важких післяопераційних ускладнень у пацієнтів з метастазами НКР:

$$F1=4,54*A+5,62*B-8,02$$

$$F1=4,89*A+9,11*B-13,23$$

де А= 1, якщо розміри пухлини  $\geq 10$ , 2 – якщо розміри пухлини  $<10$  см;

В = 1, якщо об'єм крововтрати  $\geq 1$  л, 2 – якщо об'єм крововтрати  $< 1$  л.

Якщо F1 більше F1 прогнозується розвиток важких ускладнень у пацієнтів з метастазами НКР.

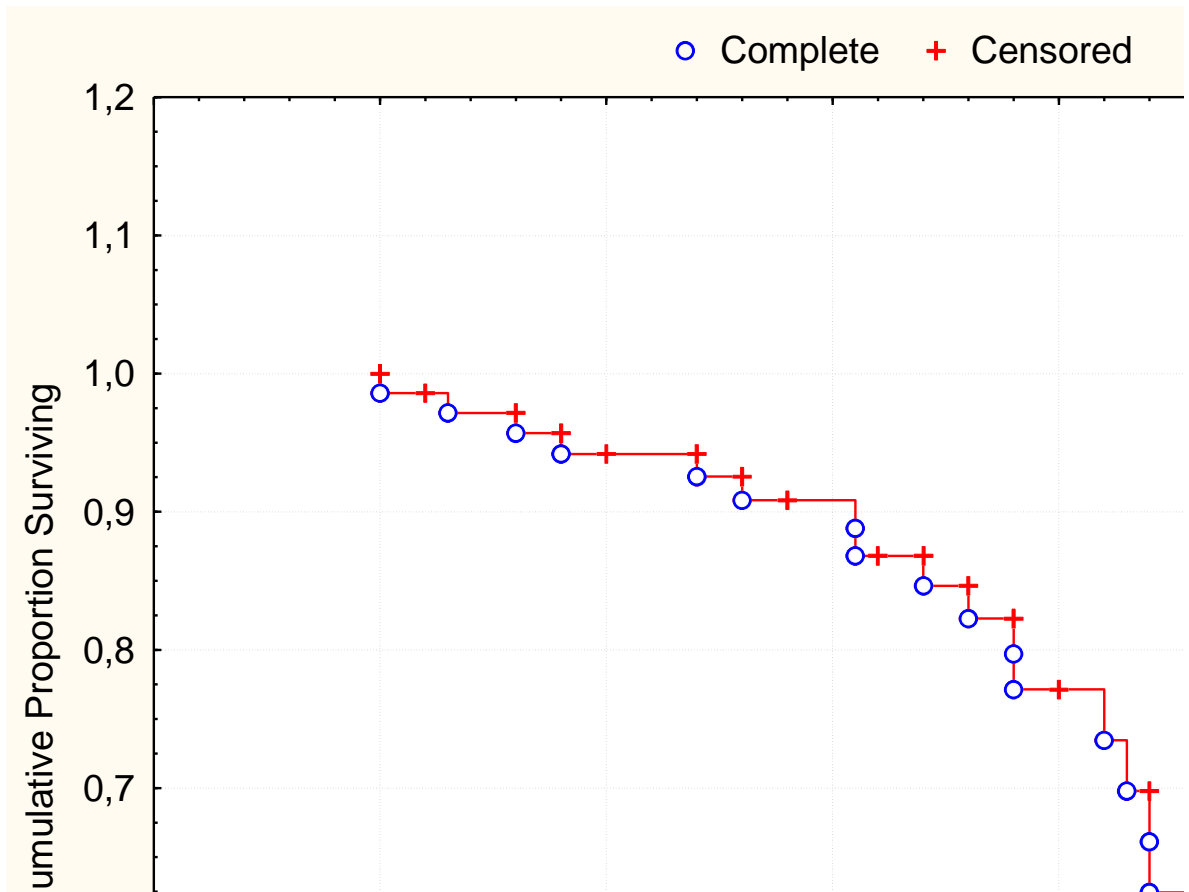
## **4.2. Аналіз виживаності**

### *4.2.1. Виживаність пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами в порівняльному аспекті з виживаністю пацієнтів з синхронними іпсилатеральними аденомами*

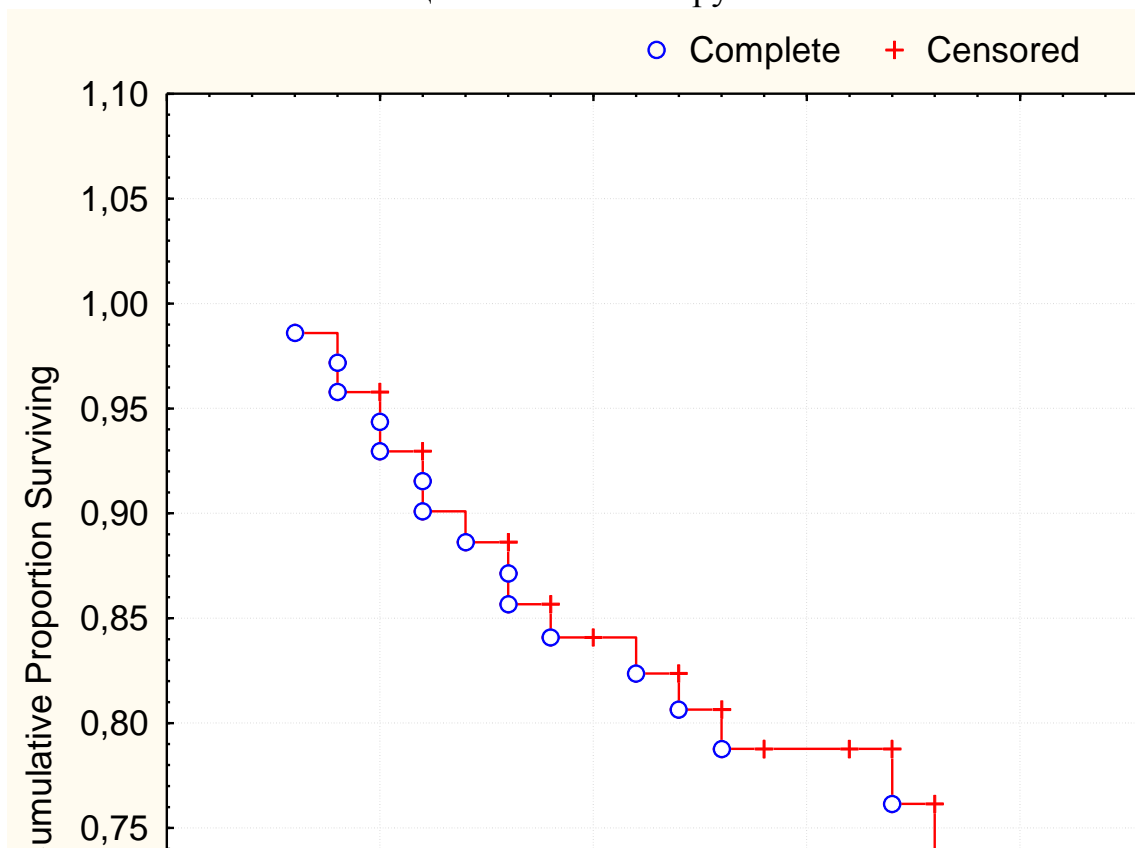
Середній період спостереження серед 71 пацієнта з синхронними іпсилатеральними утвореннями в надниркових залозах досягав  $34,9 \pm 13,7$  місяців. За цей час прогресія раку була зафіксована у 28 (39,4%) хворих. Поява метастазів відзначалася в середньому через  $21,8 \pm 11,0$  місяців.

З 28 пацієнтів з метастазами 18 (64,3%) померли в середньому через  $32,3 \pm 12,0$  місяців від моменту операції і через  $13,3 \pm 6,7$  місяців від моменту неопластичної прогресії. Ще 10 (14,1%) хворих залишаються живими з метастазами в середньому упродовж  $36,8 \pm 12,3$  місяців від моменту операції і  $11,0 \pm 3,3$  від моменту прогресії. 43 (60,6%) пацієнти живі і не демонструють ознак метастатичного ураження або локорегіональних рецидивів пухлини в середньому упродовж  $35,5 \pm 14,8$  місяців. Вільна від прогресії пухлини виживаність складала в середньому  $30,1 \pm 14,9$  місяця, а загальна виживаність -  $34,9 \pm 13,7$  місяця. Аналіз Каплана-Мейєра відносно параметрів виживаності усієї групи з 71 пацієнта представлений на графіках 4.1 і 4.2.

У 12 пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами період спостереження варіював від 10 до 42 місяців і в середньому складав  $27,1 \pm 12,9$  місяців. Упродовж цього терміну неадренальні віддалені метастази розвинулися у 9 (74%) з них. У 2 (22,2%) з 9 випадків віддалені метастази поєднувалися з локальними рецидивами пухлини в області оперованої надниркової залози. Прогресія новоутворення в середньому виявлялася через  $16,7 \pm 10$  місяців (від 6 до 36 місяців).



Графік 4.1. Аналіз Каплана-Мейєра відносно загальної виживаності 71 пацієнта загальної групи

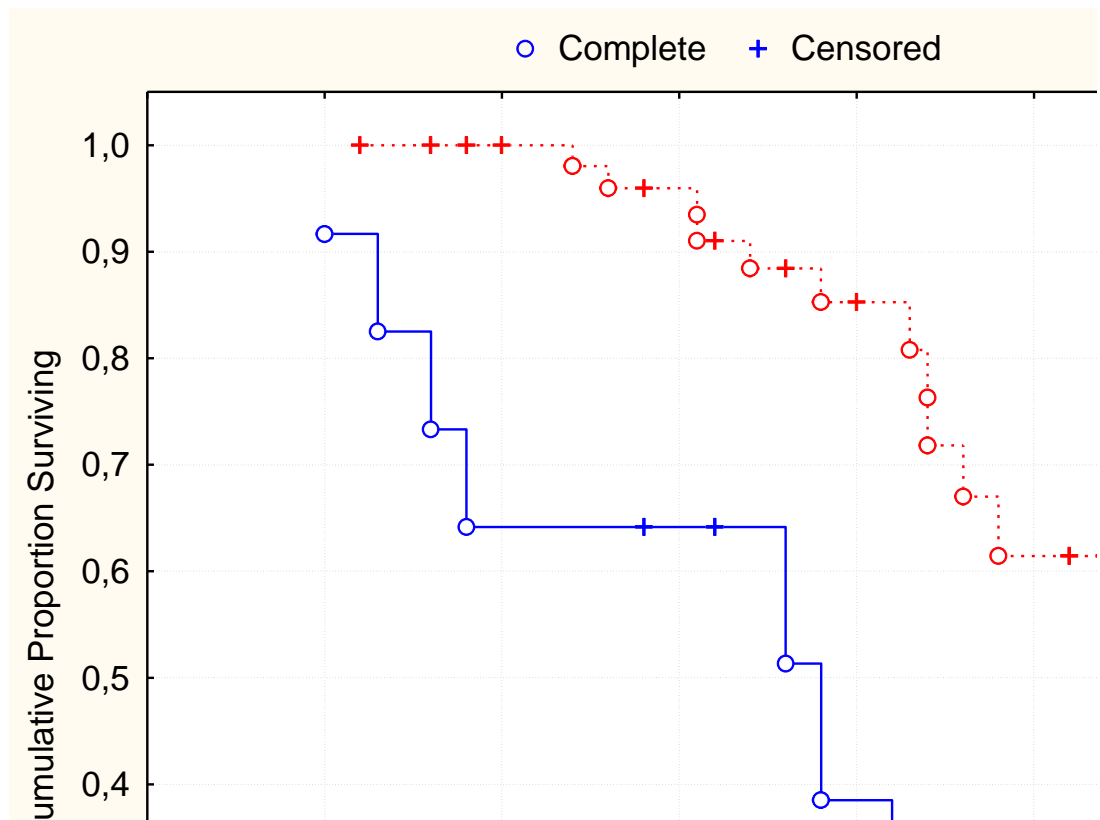


Графік 4.2. Аналіз Каплана-Мейєра загальної групи (71 пацієнт) відносно вільної від хвороби виживаності.

З 9 пацієнтів з метастазами 7 (77,8%) померли в середньому через  $24,7 \pm 13,4$  місяців від моменту операції і через  $9,3 \pm 7,1$  місяців від моменту прогресії пухлини. З усіх 12 хворих тільки троє (25%) живі без метастазів в середньому упродовж  $26,7 \pm 14,7$  місяців. Ще двоє пацієнтів залишаються живими з метастазами 28 місяців і 44 місяці з моменту операції (в середньому 36 місяців). Вільна від прогресії пухлини виживаність складала в середньому  $19,2 \pm 11,5$  місяця (медіана 15 місяців), а загальна виживаність -  $27,1 \pm 12,9$  місяця (медіана 30 місяців).

У групі адренальних аденом середній період спостереження склав  $36,5 \pm 13,4$  місяців (від 12 до 64 місяців). Прогресія пухлини після операції була виявлена в 19 (32,2%) спостереженнях в середньому через  $24,2 \pm 10,9$  місяця (від 8 до 48 місяців). З 19 пацієнтів з метастазами 11 (57,9%) померли в середньому через  $37,2 \pm 3,5$  місяці від моменту операції і через  $14,6 \pm 5,7$  місяців від моменту прогресії новоутворення. 40 (67,8%) пацієнтів залишаються живими без метастазів в середньому через  $36,2 \pm 14,8$  місяців. Ще у 8 (13,6%) живих хворих є метастази, з приводу яких вони спостерігаються на протязі в середньому  $37 \pm 15,0$  місяців. Вільна від прогресії пухлини виживаність складала в середньому  $32,3 \pm 14,7$  місяця (медіана 28 місяців), а загальна виживаність -  $36,5 \pm 13,4$  місяця (медіана 36 місяців).

При порівнянні показників виживаності пацієнтів різних груп відмічена достовірно краща загальна виживаність у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними аденомами ( $p < 0,003$ ) (Графік 4.3; табл. 4.8). Медіана виживаності без прогресії пухлини була на 13 місяців довше у пацієнтів з підгрупи адренальних аденом, проте відмінності по цьому параметру не були значимими (Графік 4.4).

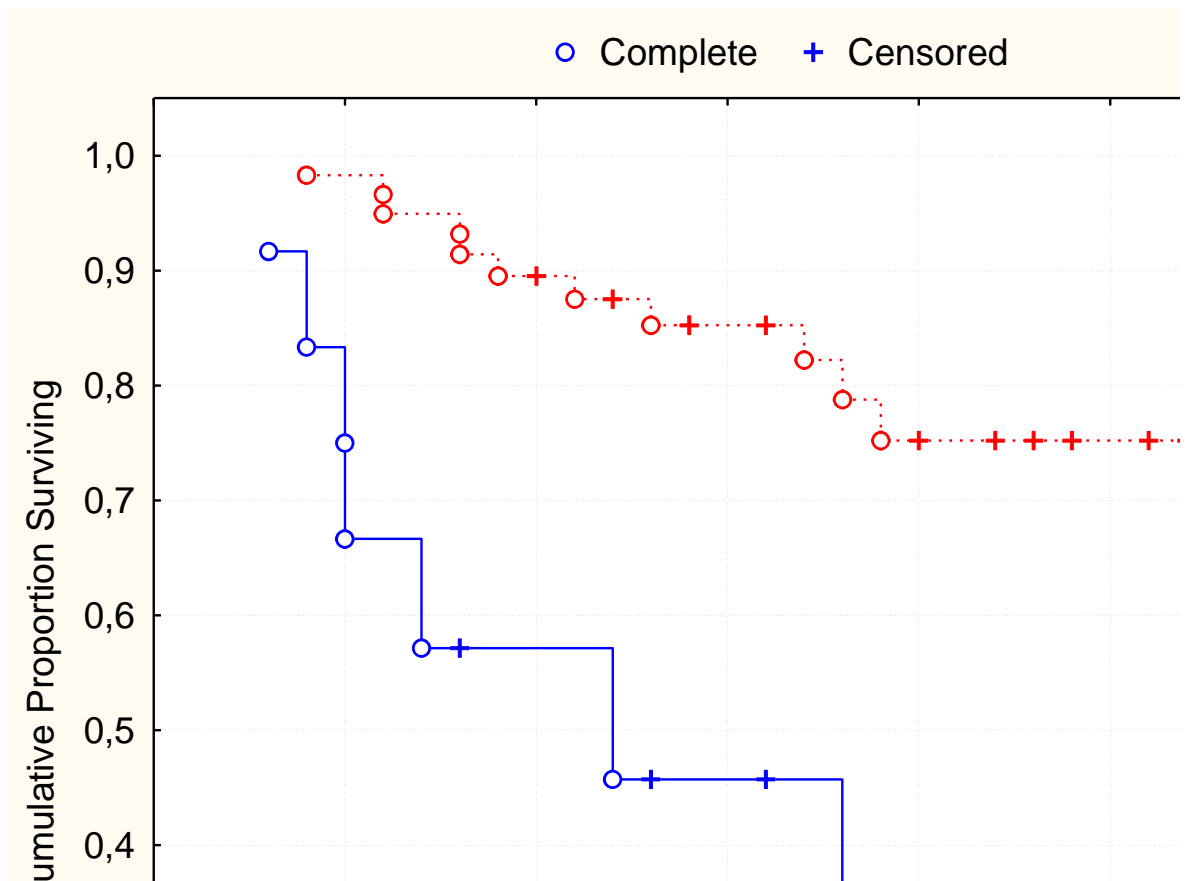


Графік 4.3. Порівняльний аналіз загальної виживаності за Капланом-Мейером (1 підгрупа - з метастазами; 2-підгрупа з аденомами). Міжгруповий тест Gehan's Wilcoxon Test між двома підгрупами (Test statistic = 3,849;  $p < 0,001$ )

Таблиця 4.8

**Характеристики загальної та вільної від прогресії пухлини виживаності у пацієнтів з іпсилатеральними адренальними метастазами і аденомами**

	Загальна група (n=71)	Група метастазів (n=12)	Група аденом (n=59)	P
Медіана загальної виживаності, міс	Me=36,0±0,41	Me=30,0±0,95	Me=36,0±0,44	<0,003
Медіана виживаності без прогресії, міс	Me=28,0±0,45	Me=15,0±0,84	Me=28,0±0,48	>0,062
1- річна загальна виживаність	70 (98,6%)	11(91,7%)	59 (100%)	<0,029
1- річна виживаність без прогресії	63 (88,7%)	8 (66,7%)	55 (93,2%)	<0,010
3- річна загальна виживаність	61 (85,9 %)	7/58,3%	54 (91,5%)	<0,004
3- річна виживаність без прогресії	46 (64,8%)	3 (25%)	43 (72,9%)	<0,002



Графік 4.4. Порівняльний аналіз виживаності вільної від прогресії за Капланом-Мейером (1 підгрупа - з метастазами; 2-підгрупа з аденомами). Міжгруповий тест Gehan's Wilcoxon Test між двома підгрупами (Test statistic = 3,398;  $p < 0,001$ )

Показники відмінностей загальної однорічної виживаності в обох підгрупах, а також однорічній виживаності вільної від прогресії були достовірно вищі у пацієнтів із адренальними аденомами. Ця тенденція зберігалася при оцінці 3-річної виживаності. При цьому відмінності усіх параметрів виживаності були виражені значніше.

Ми провели дослідження прогностичного значення різних клініко-морфологічних параметрів пухлини пухлини за допомогою аналізу частотним калькулятором (табл.4. 9). При цьому було виявлено, що загальна виживаність у пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами нирково-клітинного раку залежить від таких параметрів, як розмір пухлини нирки більше 7 см і внутрішньовенне поширення пухлини в ниркову і нижню порожнисту вену.

**Результати аналізу частотним калькулятором чинників прогнозу  
відносно загальної виживаності пацієнтів із синхронними  
іпсилатеральними метастазами НКР у надниркову залозу**

Клініко-морфологічні параметри	Живі (n=5)	Померли (n=7)	P при аналізі частотним калькулятором
Вік більше 60 років (n=4)	2 (40,0%)	2 (28,6%)	>0,688
Тотальне ураження нирки (n=4)	0	4 (57,1%)	>0,065
Розмір пухлини більше 7 см (n=7)	1 (20%)	6 (85,7%)	<0,046
Розмір пухлини більше 10 см (n=4)	0	4 (57,1%)	>0,065
Інвазія в жир (Т3а) (n=3)	0	3 (42,9%)	>0,122
Інвазія у вену (Т3а-с) (n=4)	0	4 (57,1%)	<0,033
Розмір адренального метастаза більше 15 мм (n=8)	4 (80%)	4 (57,1%)	>0,426
Розмір адренального метастаза більше 20 мм (n=5)	2 (40%)	3 (42,9%)	>0,922

Розміри адренальних метастазів у середньому дорівнювали 21,8 мм і не були достовірними прогностичними параметрами виживаності при порогових значеннях 15 мм і 20 мм. Вік пацієнтів, інвазія пухлини в жирову клітковину і тотальне ураження нирки пухлиною також виявилися недостовірними прогностичними чинниками.

При використанні дискримінантного аналізу було виявлено достовірне прогностичне значення розмірів пухлини нирки більше 7 см, локалізації пухлини у верхньому полюсі нирки, а також внутрішньовенозного поширення НКР (табл.4.10). При цьому найбільше значення дискримінантного коефіцієнта відзначалися у такої ознаки, як внутрішньовенозне поширення пухлини (F=10,417).

**Результати дискримінаційного аналізу чинників, що впливають на смертність у 12 пацієнтів**

	Значення коефіцієнта дискримінанта F	p - level
Вік, роки	0,671	>0,432
Чоловіча стать	0,145	>0,711
Права сторона	1,600	>0,235
<b>Розміри пухлини нирки &gt;7,0 см</b>	<b>6,326</b>	<b>&lt;0,031</b>
Тотальне ураження нирки	5,556	<0,040
<b>Пухлини верхньої частини нирки</b>	<b>8,750</b>	<b>&lt;0,014</b>
HE+AE	0,938	>0,356
HE+Резекція надниркової залози	0,694	>0,424
Рез нирки+ AE	1,458	>0,255
Рез нирки + рез надниркової залози	1,458	>0,255
<b>Венозна інвазія</b>	<b>10,417</b>	<b>&lt;0,009</b>
Інвазія в жир	3,125	>0,108
Інші метастази	1,667	>0,226
Розміри адренальних метастазів	0,453	>0,516
Поява метастазів	1,125	>0,314

На підставі отриманих даних була створена система рівнянь дискримінантів прогнозування смерті у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами НКР в надниркову залозу

$$F1=0,13*A+13,85*B+19,17C-34,20$$

$$F2=0,16*A+19,36*B+15,38*C - 39,99,$$

де:

A = розміри пухлини нирки, мм;

B = 1 - пухлина верхньої частини нирки, 2 - пухлина не верхньої частини нирки;

C = 1 - є інвазія у вену, 2 - інвазія у вену відсутня.

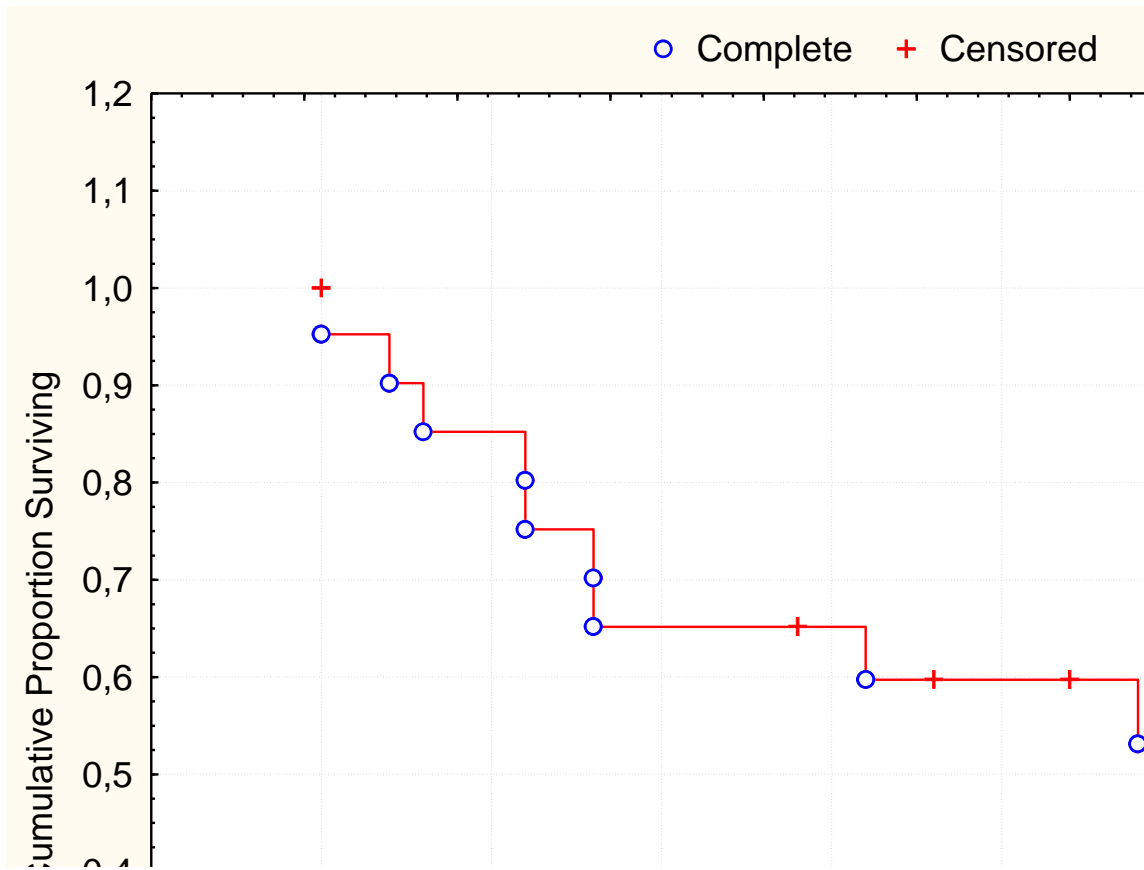
Якщо F2 більше F1 прогнозується смерть у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами НКР в надниркову залозу

#### 4.2.2. *Вживаність пацієнтів з різними формами адренальних метастазів*

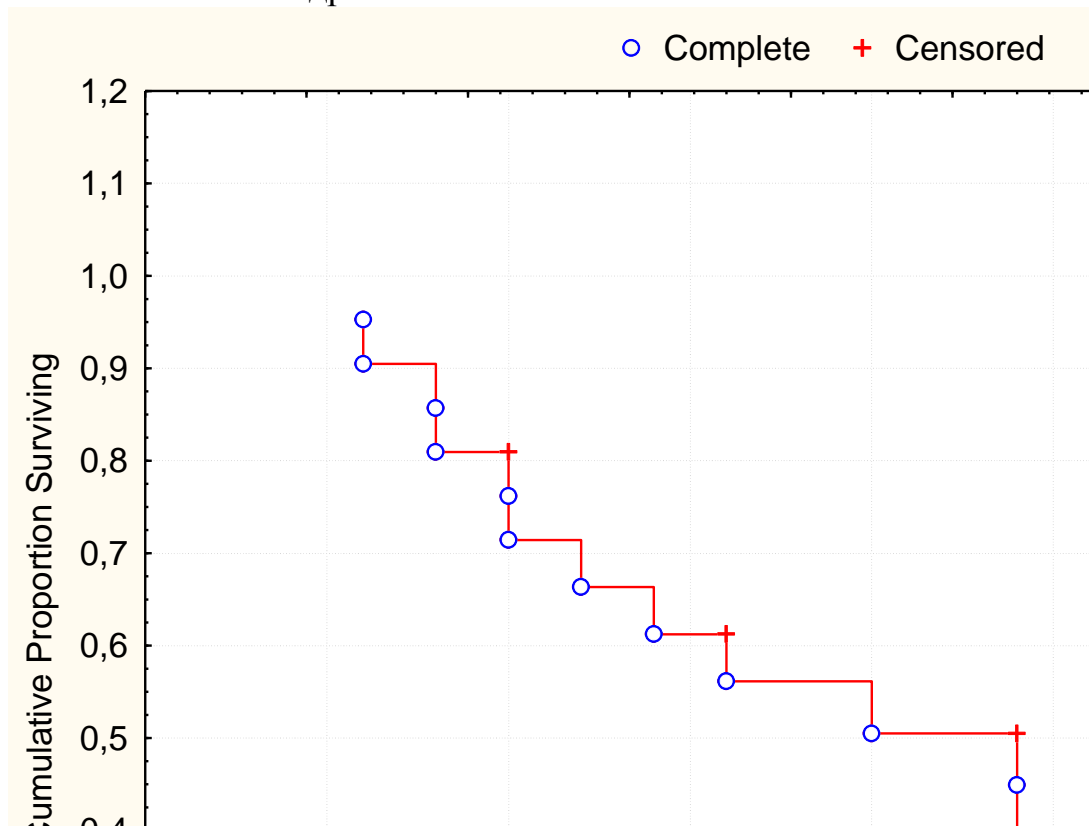
До цього розділу дослідження увійшли 21 з 22 пацієнтів з адренальними метастазами, оскільки один хворий з метакронним іпсилатеральним метастазом помер в ранньому післяопераційному періоді. Таким чином спектр метастатичних вогнищ був представлений 12 (54,5%) синхронними іпсилатеральними метастазами, 4 (18,2%) синхронними білатеральними метастазами і 5 (27,3%) метакронними метастазами.

У усій групі з 21 пацієнта середній період спостереження складав  $28,1 \pm 12,9$  місяців (від 10 до 48 місяців). За цей часовий інтервал померли 13 (61,9%) хворих в середньому через  $24,5 \pm 11,8$  від моменту операції і через  $9,6 \pm 6,2$  місяців з моменту виявлення метастатичних вогнищ. Поява метастазів відзначалася в 17 (80,9%) спостереженнях в середньому через  $17,2 \pm 9,1$  місяців. З метастазами живі 4 (19,0%) пацієнти від 28 до 48 місяців (в середньому  $42 \pm 9,5$  місяців). Залишаються живими без метастазів також 4 (19,0%) хворих в середньому  $26 \pm 4,2$  місяця. Рівень вільної від прогресії виживаності не перевищував  $18,9 \pm 10,1$  місяців, тоді як рівень загальної виживаності досягав  $28,1 \pm 12,9$  місяців (Графіки 4.5 і 4.6).

Ми також провели оцінку виживаності пацієнтів усіх окремих підгруп. У 12 пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами період спостереження варіював в середньому складав  $27,1 \pm 12,9$  місяців. Упродовж цього терміну прогресія раку зафіксована у 9 (74%) з них. Прогресія новоутворення в середньому виявлялася через  $16,7 \pm 10$  місяців (від 6 до 36 місяців). З 9 пацієнтів з метастазами 7 (77,8%) померли в середньому через  $24,7 \pm 13,4$  місяців від моменту операції і через  $9,3 \pm 7,1$  місяців від моменту прогресії пухлини. З усіх 12 хворих тільки троє (25%) живі без метастазів в середньому упродовж  $26,7 \pm 14,7$  місяців. Ще двоє пацієнтів залишаються живими з метастазами в середньому 36 місяців. Вільна від прогресії пухлини виживаність складала в середньому  $19,2 \pm 11,5$  місяця, а загальна виживаність -  $27,1 \pm 12,9$  місяця.



Графік 4.5. Аналіз Каплана-Мейєра загальної виживаності 21 пацієнта з адренальними метастазами НКР



Графік 4.6. Аналіз Каплана-Мейєра вільної від прогресії виживаності 21 пацієнта з адренальними метастазами НКР

За 4 пацієнтами із синхронними білатеральними метастазами спостереження здійснювалося упродовж  $23,5 \pm 16,5$  місяців. При цьому в усіх хворих виявлені метастази в середньому через  $14 \pm 9,1$  місяців. Померли 3 (75%) пацієнти в середньому через  $15,3 \pm 3,1$  місяця від моменту операції і через  $5,3 \pm 3,1$  місяця з моменту появи вторинних вогнищ. Тільки один хворий живий з метастазами впродовж 48 місяців.

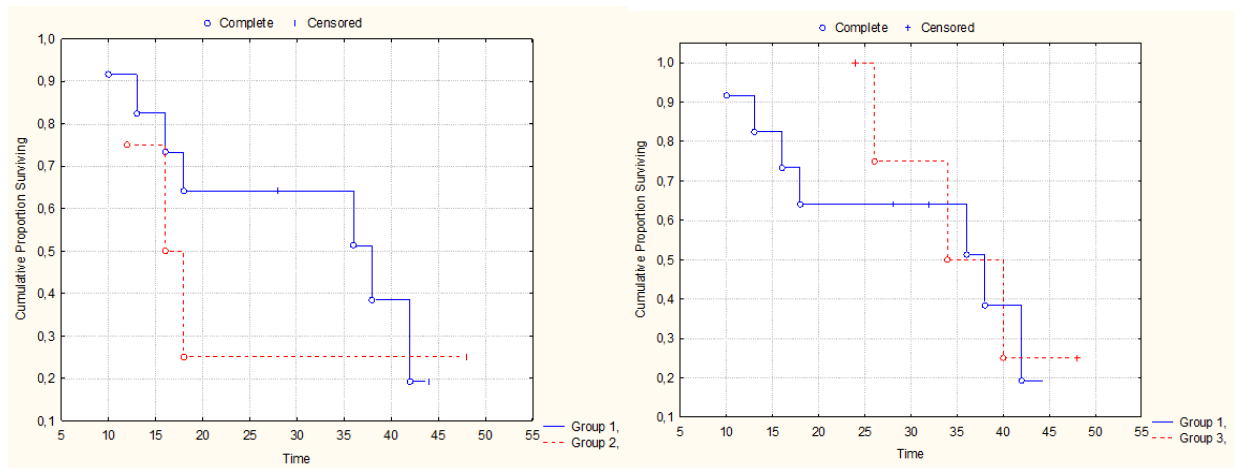
У підгрупі метахронних метастазів 5 пацієнтів спостерігалися впродовж  $34,4 \pm 12,9$  місяців. Метастази були ідентифіковані у 4 (80%) з них в середньому через  $21,5 \pm 7,5$  місяців. До моменту закінчення дослідження 3 пацієнти померли від раку в середньому через  $33,3 \pm 7,0$  місяців від дати оперативного втручання і через  $14,7 \pm 1,2$  місяців від моменту виявлення метастазів. Один хворий живий з метастазами упродовж 48 місяців. Ще один пацієнт живий без прогресії пухлини впродовж 24 місяців.

При порівнянні показників виживаності пацієнтів різних підгруп відмічена краща загальна виживаність, а також виживаність вільна від прогресії пухлини у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними і метахронними метастазами в порівнянні з підгрупою білатеральних синхронних метастазів (табл.4.11). Медіана загальної виживаності була на 12 і 10 місяців довше відповідно у пацієнтів з підгруп синхронних іпсилатеральних і метахронних метастазів. Проте ці відмінності не були достовірними. Об'єктивних відмінностей в показниках виживаності в підгрупах синхронних іпсилатеральних і метахронних вторинних вогнищ також продемонстровано не було (Графік 4.7 і 4.8).

Таблиця 4. 11

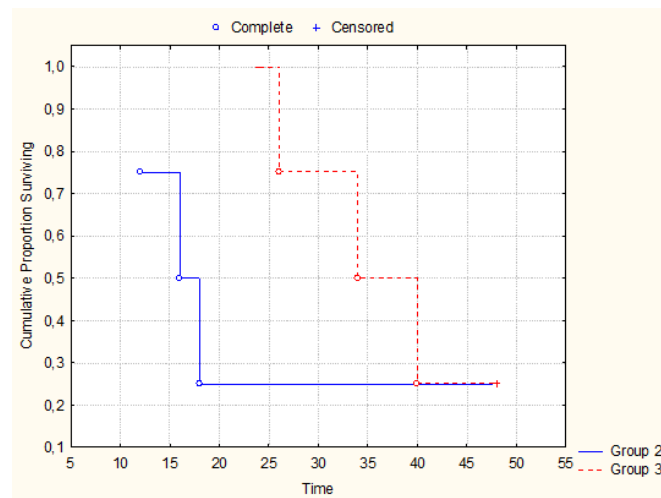
**Характеристики загальної і вільної від прогресії пухлини виживаності у 21 пацієнта  
з різними адренальними метастазами**

	Загальна група (n=22)	Синхронні іпсилатеральні (n=12) 1 група	Синхронні білатеральні (n=4) 2 група	Метахронні (n=5) 3 група	p між 1 і 2 групою	p між 1 і 3 групою	p між 2 і 3 групою
Медіана загальної виживаності, міс	Me=28,0±0,72	Me=30,0±0,95	Me=22,0±2,05	Me=34,0±1,13	>0,446	>0,383	>0,190
Медіана виживаності без прогресії, міс	Me=16,0±0,56	Me=15,0±0,84	Me=12,0±1,15	Me=24,0±0,75	>0,862	>0,574	>0,286
1-річна загальна виживаність	19 (90,5%)	11(91,7%)	3 (75%)	5 (100%)	>0,396	>0,517	>0,275
1- річна виживаність без прогресії	14(66,7%)	8 (66,7%)	2 (50%)	4 (80%)	>0,560	>0,591	>0,374
3- річна загальна виживаність	11 (52,4 %)	7(58,3%)	1 (25%)	3 (60%)	>0,268	>0,949	>0,329
3- річна виживаність без прогресії	4 (19,0%)	3 (25%)	0 (0%)	1 (20%)	>0,286	>0,828	>0,374



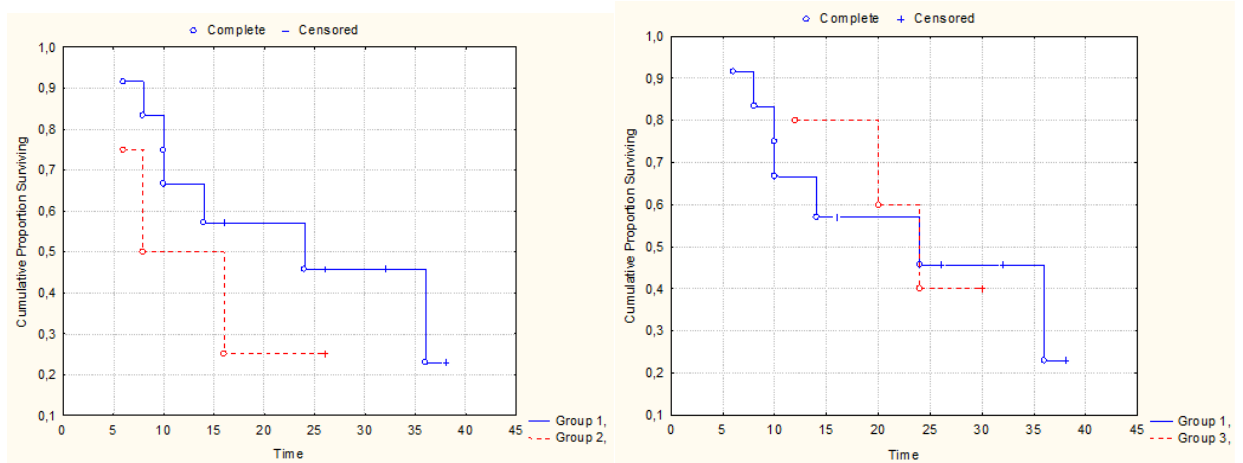
а

б



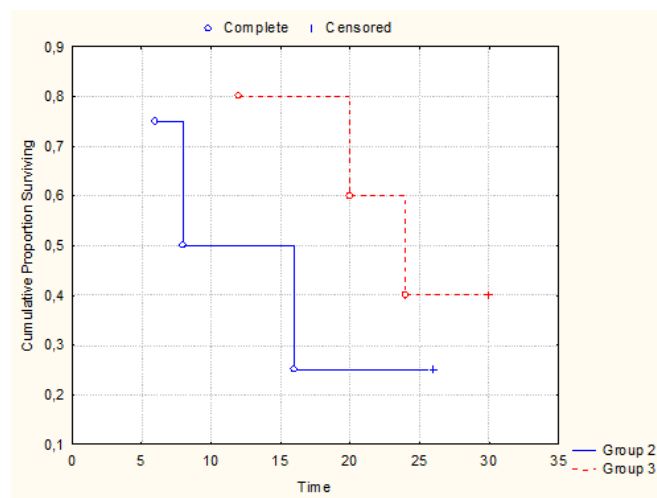
в

Графік 4.7. Порівняльний аналіз загальної виживаності за Капланом-Мейєром: а) у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами (підгрупа 1) і з синхронними білатеральними метастазами (підгрупа 2); б) у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами (підгрупа 1) і з метакронними метастазами (підгрупа 3); в) у пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами (підгрупа 2) і метакронними метастазами (підгрупа 3). Міжгруповий тест Gehan's Wilcoxon Test між підгрупами 1 і 2 (Test statistic = 0,800;  $p > 0,424$ ), між підгрупами 1 і 3 (Test statistic = - 0,682;  $p > 0,496$ ); між підгрупами 2 і 3 (Test statistic = - 1,513;  $p > 0,130$ ).



а

б



в

Графік 4.8. Порівняльний аналіз вільної від прогресії виживаності за Капланом-Мейєром: а) у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами (підгрупа 1) і з синхронними білатеральними метастазами (підгрупа 2); б) у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами (підгрупа 1) і з метакронними метастазами (підгрупа 3); в) у пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами (підгрупа 2) і метакронними метастазами (підгрупа 3). Міжгруповий тест Gehan's Wilcoxon Test між підгрупами 1 і 2 (Test statistic = 0,942;  $p > 0,346$ ), між підгрупами 1 і 3 (Test statistic = - 0,558;  $p > 0,577$ ); між підгрупами 2 і 3 (Test statistic = - 1,183;  $p > 0,237$ ).

Враховуючи, що тільки іпсилатеральні синхронні метастази не можуть об'єктивно відбивати ситуацію з виживаністю усіх пацієнтів з адренальними метастазами, ми здійснили вивчення можливих прогностичних чинників загальної виживаності в усій групі з 21 пацієнта з різними метастазами в надниркову залозу за допомогою частотного калькулятора (табл.4.12).

Таблиця 4.12

**Результати аналізу частотним калькулятором чинників прогнозу відносно загальної виживаності 21 пацієнта з різними формами адренальних метастазів НКР**

Клініко-морфологічні параметри	Живі (n=8)	Померли (n=13)	P при аналізі частотним калькулятором
Вік більше 60 років (n=8)	3 (37,5%)	5 (38,5%)	>0,964
Тотальне ураження нирки (n=8)	1 (12,5%)	8 (61,5%)	<0,040
Розмір пухлини більше 7 см (n=11)	2 (25%)	9 (69,2%)	>0,064
Розмір пухлини більше 10 см (n=8)	2 (25%)	6 (46,2%)	>0,344
Інвазія в жир (T3a) (n=5)	1 (12,5%)	4 (30,8%)	>0,351
Інвазія у вену (T3a-c) (n=7)	0	7 (53,8%)	<0,020
Розмір адренального метастаза більше 15 мм (n=17)	7 (87,5%)	10 (76,9%)	>0,555
Розмір адренального метастаза більше 20 мм (n=13)	4 (50%)	9 (69,2%)	>0,390
Розмір адренального метастаза більше 30 мм (n=7)	1 (12,5%)	6 (46,2%)	>0,128

Цей аналіз представив достовірне прогностичне значення щодо загальної виживаності таких чинників, як тотальне ураження нирки пухлиною та інвазія новоутворення в просвіт ниркової і нижньої порожнистої вени. Розміри адренальних метастазів і ниркових пухлин, інвазія в жирову клітковину, а також вік пацієнтів не були об'єктивними чинниками прогнозу.

Для детального визначення прогностичного значення безлічі клінічних чинників ми також провели їх аналіз (табл.4.13) дискримінанта.

Таблиця 4.13

**Результати дискримінаційного аналізу чинників, що впливають на смертність 21 пацієнта з різними формами адренальних метастазів НКР**

	Значення дискримінанта коефіцієнта F	p - level
Вік, років	0,661	>0,426
Чоловіча стать	0,468	>0,502
Права сторона	2,040	>0,169
Розміри пухлини нирки більше 7 см	4,632	<0,044
Розміри пухлини більше 10 см	2,596	>0,124
Об'єм крововтрати більше 1 літра	8,444	<0,009
Тотальне ураження нирки	3,918	>0,062
Пухлини верхньої частини нирки	10,102	<0,005
НЕ+АЕ	1,290	>0,270
НЕ+Резекція надниркової залози	0,030	>0,863
Резекція нирки+ АЕ	1,680	>0,210
Рез нирки + рез надниркової залози	1,680	>0,210
Венозна інвазія	8,444	<0,009
Інвазія в жир	0,862	>0,365
Інші метастази	1,316	>0,266
Розміри адренальних метастазів	1,121	>0,303
Час поява метастазів	0,298	>0,592

Найбільші значення коефіцієнтів дискримінантів були виявлені у таких параметрів, як розмір пухлини більше 7 см (F=4,632), об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л (F=8,444), наявність пухлини верхнього полюса нирки (F=10,102) і внутрішньовенне поширення ниркового новоутворення (F=8,444).

На підставі отриманих даних була створена система рівнянь дискримінантів прогнозування смерті у пацієнтів з різними формами метастазів НКР в надниркову залозу.

$$F1=7,82*A+6,76*B+7,82*C - 21,25$$

$$F2=5,05*A+11,39*B+5,05*C - 18,81,$$

де:

A = 1 - об'єм крововтрати  $\geq 1$  літра, 2 - об'єм крововтрати  $< 1$  літра;

B = 1 - є пухлина верхньої частини нирки, 2 - є пухлина не верхньої частини нирки;

C = 1 – є внутрішньовенозна інвазія, 2 - внутривенозної інвазії немає.

Якщо F2 більше F1 прогнозується смерть у пацієнтів у пацієнтів з адренальними метастазами НКР

### **Висновок**

Загальний рівень інтраопераційних ускладнень при видаленні пухлин нирок з об'ємними утвореннями надниркових залоз досягає 19,8%. Усі ці випадки були пов'язані з кровотечею об'ємом більше 1 літра. Хоча інтраопераційні ускладнення переважали у підгрупі адренальних метастазів, ці відмінності не були статистично достовірними по жодному з параметрів, що включали тривалість операції ( $p > 0,1$ ), об'єм крововтрати ( $p > 0,1$ ), кількість пацієнтів з об'ємом крововтрати більше 1 л ( $p > 0,101$ ) і з гострою гіпотонією ( $p > 0,130$ ).

Загальний рівень післяопераційних ускладнень у пацієнтів з НКР і об'ємними утвореннями надниркових залоз складає 16,0%, тоді як у хворих з адренальними метастазами досягає 31,8%. При порівнянні підгруп метастазів і адренальних аденом було виявлено достовірне переважання кількості ( $p < 0,021$ ) і тяжкості післяопераційних ускладнень у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Ці відмінності були виразно виражені при оцінці ускладнень, що мають градацію за за Clavien–Dindo  $\geq$  III ( $p < 0,015$ ). Одним з ускладнень, яке частіше спостерігалось в підгрупі метастазів, була виражена гіпотонія, яка вимагала переводу пацієнта до відділення інтенсивної терапії ( $p < 0,022$ ). Серед вивчених чинників прогнозу післяопераційних ускладнень найбільш високий дискримінантний коефіцієнт мали такі ознаки, як об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1л ( $F=10,189$ ) і розміри ниркової пухлини більше 10 см ( $F=5,201$ ).

При порівнянні медіан виживаності пацієнтів із синхронними іпсилатеральними метастазами ( $30,0 \pm 0,95$  місяців) і аденомами ( $36,0 \pm 0,44$

місяців) відмічена достовірно краща загальна виживаність у пацієнтів з синхронними іпсилатеральними аденомами ( $p < 0,003$ ). Хоча медіана виживаності без прогресії пухлини була на 13 місяців довше у пацієнтів з підгрупи адренальних аденом, відмінності цього параметра не були значимими ( $p > 0,062$ ). Показники загальної однорічної виживаності, а також однорічної виживаності вільної від прогресії були достовірно вищі у пацієнтів з адренальними аденомами ( $p < 0,029$  і  $p < 0,010$  відповідно). Ця тенденція зберігалася при оцінці 3-річної виживаності ( $p < 0,004$  і  $p < 0,002$  відповідно). При використанні дискримінантного аналізу було виявлено достовірне прогностичне значення в плані загальної виживаності пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами таких чинників як розміри пухлини нирки більше 7 см, локалізація пухлини у верхньому полюсі нирки, а також внутрішньовенне поширення НКР.

Медіана загальної виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів НКР складає  $28,0 \pm 0,72$  місяців, тоді як медіана виживаності без прогресії пухлини -  $16,0 \pm 0,56$  місяців. При цьому рівні 3-річної загальної виживаності і виживаності без прогресії не перевищують 52,4 % і 19,0% відповідно. Об'єктивних відмінностей в показниках виживаності між пацієнтами усіх вивчених підгруп (синхронні іпсилатеральні, синхронні білатеральні і метакронні метастази) продемонстровано не було. Найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів було виявлене у таких параметрів, як розмір пухлини більше 7 см ( $F=4,632$ ), об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л ( $F=8,444$ ), наявність пухлини верхнього полюса нирки ( $F=10,102$ ) і внутрішньовенне поширення ниркового новоутворення ( $F=8,444$ ).

*Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових статтях:*

1. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В. Клинико-морфологические особенности адренальных метастазов почечно-клеточного рака. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (4):108:50-56.
2. Баларабе У., Щукин Д.В., Лесовая А.В. Лечение синхронных билатеральных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2021; 40-43.

## Розділ 5

### ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧА ХІРУРГІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ЛІКУВАННІ АДРЕНАЛЬНИХ МЕТАСТАЗІВ І АДЕНОМ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО-КЛІТИННИМ РАКОМ

#### 5.1. Результати органозберігаючої хірургії адренальних об'ємних утворень у пацієнтів з НКР

Збереження адренальної тканини при видаленні пухлин надниркових залоз є актуальним і до кінця невирішеним завданням. Супротивники органозберігаючого підходу аргументують свою позицію недостатньою радикальністю і технічною складністю цього виду хірургії, можливою атрофією залишку її надниркової залози після резекції через її погане кровопостачання, а також адекватним функціональним резервом контралатеральної адренальної залози, що залишається.

Проте у пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком, є виразна тенденція до метастатичного ураження не лише іпсилатеральної або контралатеральної надниркової залози, але і до розвитку метастазів в обидві надниркові залози. Хоча унілатеральна адреналектомія зазвичай не вимагає проведення замісної гормональної терапії, у окремих пацієнтів може виникнути клінічно значима адренальна недостатність. Ідентифікувати цих хворих до операції дуже складно через обмеженість дослідження роздільних функціональних можливостей правої та лівої надниркових залоз у рутинній клінічній практиці. До того ж, з віком збільшується вірогідність виникнення аденом у наднирковій залозі, що залишилася після унілатеральної адреналектомії.

Треба також враховувати неможливість об'єктивного диференціального діагнозу до операції між нефункціонуючими адренальними аденомами і метастазами у пацієнтів з пухлиною нирки і синхронним утворенням в одній або в обох надниркових залозах. Ці факти аргументують доцільність виконання органозберігаючих операцій у цієї категорії хворих. Ще одним

чинником, який підтримує виконання адренальних резекцій, є навність імперативних показань до збереження надниркових залоз: пухлини обох надниркових залоз або єдиної надниркової залози.

Ми провели дослідження хірургічних особливостей резекції надниркових залоз, а також онкологічних і функціональних результатів у пацієнтів з нирково-клітинним раком, у яких були синхронні або метакронні об'ємні утворення в надниркових залозах.

До дослідження увійшли 16 пацієнтів з НКР, яким проводилася резекція надниркових залоз через підозру на їх метастатичне ураження. Усі хворі були оперовані в одному центрі. Синхронні іпсилатеральні адренальні утворення мали місце у 10 (62,5%) пацієнтів, синхронні білатеральні пухлини були зафіксовані у 2 (12,5%) хворих, тоді як метакронні контралатеральні - у 4 (25%). У 8 (50%) випадках при фінальному гістологічному дослідженні виявлені адренальні аденоми. Ці спостереження відносилися тільки до підгрупи синхронних іпсилатеральних утворень. У пацієнтів з білатеральними і метакронними контралатеральними вогнищами мало місце метастатичне ураження надниркової залози. Таким чином, органозберігаюча хірургія була виконана через адренальні метастази нирково-клітинного раку у 8 (50%) хворих.

Імперативні показання до органозберігаючої адrenalної хірургії мали місце у 5 (31,3%) з 16 пацієнтів (3 - група метастазів і 2 - група аденом).

Хірургічне лікування в усіх випадках здійснювалося відкритим шляхом через тораколюмботомический доступ у X-XI міжреберному просторі. При білатеральних утвореннях надниркових залоз використовувався доступ «шеврон».

У 3 спостереженнях адrenalна резекція поєднувалася з резекцією нирки, тоді як у інших 13 хворих - з радикальною нефректомією. У пацієнтів з білатеральними синхронними метастазами резекція однієї з надниркових залоз супроводжувалася контралатеральною адrenalектомією.

Втручання на надниркових залозах проводилися після виконання операції на нирці. При видаленні нирки намагалися максимально зберегти іпсилатеральну надниркову залозу і жирову клітковину, що оточувала її. Далі приступали до мобілізації надниркової залози і до виділення основної адренальної вени. У пацієнтів з правобічними пухлинами ретельно мобілізували каворенальний і підпечінковий відділ нижньої порожнистої вени для ідентифікації вічка і ствола правої адренальної вени. При лівобічних новоутвореннях здійснювали виділення лівої ниркової вени і лівої адренальної вени. Подальший хід операції залежав від розмірів і локалізації пухлини в наднирковій залозі. Після мобілізації усієї надниркової залози оцінювали об'єм паренхіми органу, що залишається, і ступінь можливого ушкодження основної адренальної вени після резекції. Для видалення пухлини у більшості випадків використали техніку енуклеації новоутворення (n=11/68,8%) за допомогою «холодних» ножиць, у 5 (31,2%) пацієнтів застосовували адренальну резекцію. Компресія вени надниркової залози судинними затисками не виконувалася в жодному із спостережень. Дефект паренхіми надниркової залози ушивали атравматичними поліглактиновими швами. Для контролю гемостаза у деяких хворих застосовували біполярну електрокоагуляцію.

Період післяопераційного спостереження варіював від 12 до 40 місяців (у середньому  $25,3 \pm 11,0$  міс). Після операції шість пацієнтів отримували системну терапію (сутент, пазопаниб, акситиниб). Протокол обстеження включав проведення УЗД кожні 3 місяці і МДКТ легенів і органів черевної порожнини кожні 6 місяців, а також дослідження рівня кортизолу крові 1 раз у 6 місяців (для пацієнтів з двосторонніми метастазами в надниркові залози рівень кортизолу контролювався 1 раз на місяць).

Усі пацієнти спостерігалися від моменту діагнозу до смерті або до дати цензурування (при цьому пацієнт розглядався як живий). Хворі, які мали період спостереження менше ніж 6 місяців не включалися в аналіз цензурованих даних. Загальна виживаність розраховувалася від дати хірургії

до дати останнього візиту або смерті. Вільна від прогресії виживаність визначалася, як період між операцією і виникненням локального рецидиву пухлини або метастазів.

Клінічні особливості пацієнтів і пухлин демонструє таблиця 5.1. У дослідженій вибірці переважали чоловіки (68,8%). Середній вік хворих достовірно не відрізнявся в усіх підгрупах і дорівнював  $60,3 \pm 7,8$  років.

Лівобічна локалізація ниркової пухлини зустрічалася частіше (62,5%). У підгрупі адренальних метастазів ця тенденція була зафіксована в 75% випадків, тоді як в підгрупі адренальних аденом - в 50% спостережень. Середні розміри ниркових пухлин досягали  $93,6 \pm 29,5$  мм. Значення цього параметра були вищі в підгрупі аденом надниркової залози. Тотальне ураження нирки пухлиною частіше зустрічалось при резекції надниркової залози з приводу його аденоми і виявлялося в 56,3% випадків. Ураження верхньої половини нирки мало місце у 31,3% хворих. Оцінка інвазивних особливостей ниркової пухлини продемонструвала, що макроскопічна внутрішньовенозна інвазія відзначалася у 31,3% пацієнтів, тоді як інвазія в жирову клітковину - у 37,5%. Внутрішньовенозне поширення пухлини частіше спостерігалось в підгрупі аденом, а інвазія в жир у хворих з метастазами. Проте усі вищеперелічені відмінності не були статистично достовірними.

Середні розміри адренальних новоутворень складали  $17,8 \pm 6,2$  мм і були дещо вищий в підгрупі адренальних метастазів ( $20,3 \pm 6,2$  мм в порівнянні з  $15,4 \pm 5,5$  мм) ( $p > 0,684$ ).

Серед хірургічних втручань переважали нефректомії у поєднанні з адреналзберігаючими операціями (81,3%). Виконати резекцію нирки з адренальною резекцією вдалося тільки в 3 (18,7%) випадках. У 2 з них у пацієнтів були аденоми надниркової залози, в 1 - адренальний метастаз НКР. Основні особливості виконаних хірургічних операцій, їх ускладнень і віддалені результати лікування представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.1

## Особливості пацієнтів і пухлин

		Синхронні іпсилатеральні MTS, n=2	Синхронні билатер MTS, n=2	Метахронні контралате- ральні MTS, n=4	MTS, n=8	Аденоми, n=8	P між групами MTS і аденом
1	Вік, роки	62,5±2,1	59,5±6,3	58,5±3,4	59,8±3,8	60,9±10,7	> 0,965
2	Чоловіча стать	2 (100%)	2 (100%)	2 (50%)	6 (75%)	5 (62,5%)	> 0,598
3	Правобічні пухлини	1 (50%)	0	1 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	> 0,319
4	Розміри ниркової пухлини, мм	71,0±4,2	90,0±42,4	87,5±15,4	84±20,6	103,3±34,9	> 0,895
5	Тотальне ураження нирки	0	1 (50%)	2 (50%)	3 (37,5%)	6 (75%)	> 0,153
6	Пухлини в/частини нирки	1 (50%)	0	2 (50%)	3 (37,5%)	2 (25%)	> 0,598
7	Венезна інвазія	0	0	2 (50%)	2 (25%)	3 (37,5%)	> 0,598
8	Інвазія в жир	1 (50%)	1 (50%)	2 (50%)	4 (50%)	2 (25%)	> 0,319
9	HE+AP	1 (50%)	2 (100%)	4 (100%)	7 (87,5%)	6 (75%)	> 0,532
10	OЗХ <sub>н</sub> +OЗХ <sub>нн</sub>	1 (50%)	0	0	1 (12,5%)	2 (25%)	> 0,532
11	Розміри адренальних утворень, мм	17,0±7,1	26,0±2,8	19,0±6,2	20,3±6,2	15,4±5,5	> 0,684
12	Пухлина єдиної надниркової залози	0	2 (100%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2 (25%)	> 0,598

HE+AP - нефректомія+адренальна резекція;

OЗХ<sub>н</sub>+OЗХ<sub>нн</sub> - органосохраняючі операції на нирці та на наднирковій залозі

**Особливості виконаних хірургічних операцій, їх ускладнень і віддалені результати лікування**

		Синхронні іспилат. MTS, n=2	Синхронні білатер. MTS, n=2	Метахронн і MTS, n=4	MTS, n=8	Адрен аденоми, n=8	Всього, n=16	P між групами MTS і аденом
1	Енуклеація адренальної пухлини	2 (100%)	0	3 (75%)	5 (62,5%)	6 (75%)	11 (68,8%)	> 0,598
2	Резекція наднирника з пухлиною	0	2 (100%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2 (25%)	5 (31,2%)	> 0,598
3	Час операції, хв	150	190	167,5	168,8	163,8	166,3±22,8	> 0,872
4	Крововтрата, мл	700	750	1475	1100	1162,5	1131,3±656,9	> 0,883
5	Ушкодження адренальної вени	0	1 (50%)	1 (25%)	2 (25%)	1(12,5%)	3 (18,8%)	> 0,532
6	Периферична локалізація пухлини	1 (50%)	0	2 (50%)	3 (37,5%)	4 (50%)	7 (43,8%)	> 0,622
7	Залишок паренхіми <30%	0	1 (50%)	2 (50%)	3 (37,5%)	4 (50%)	6 (37,5%)	> 0,622
8	Ускладнення за Clavien - Dindo I - II	1 (50%)	1 (50%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2 (25%)	5 (31,2%)	> 0,598
9	Ускладнення за Clavien - Dindo ≥III	0	1 (50%)	0	1 (12,5%)	1(12,5%)	2 (12,5%)	> 0,999
10	Адренальна недостатність в п/операційному періоді	0	1 (50%)	1 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	3 (18,8%)	> 0,532

Середня тривалість хірургічних втручань і об'єм інтраопераційної крововтрати відповідно складала  $166,3 \pm 22,8$  хвилин і  $1131,3 \pm 656,9$  мл. При порівнянні цих параметрів у групах адренальних метастазів і адренальних аденом статистично значимих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,872$  і  $p > 0,883$ ).

Виражена периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце у 7 (43,8%) з 16 пацієнтів (3 з групи метастазів і 4 з групи аденом (табл. 5.3). У 4 (25%) хворих новоутворення локалізувалося повністю інтрапаренхимно в центральній частині надниркової залози. У 5 (31,2%) спостереженнях пухлини розташовувалися переважно інтрапаренхимно, але при цьому частина новоутворення виходила за межі надниркової залози.

Ушкодження основної адренальної вени було зафіксоване в 3 (18,8%) з 16 випадків. Усі вони були з групи метастазів. У одного з цих пацієнтів з групи синхронних білатеральних метастазів виконувалася резекція єдиної надниркової залози після контралатеральної адреналектомії. Дефект пошкодженої при резекції вени ушивали атравматичними поліглактиновими швами 5-0. Об'єм залишку надниркової залози менше 30% був виявлений в 6 (37,5%) ситуаціях. У двох випадках цей параметр складав близько 10%.

Провідною технікою органозберігаючої хірургії надниркових залозистих утворень була енуклеація пухлини, яка була виконана у 11 (68,8%) з 16 пацієнтів. Вона була однаково представлена в обох групах. Проблеми з ідентифікацією краю пухлинного вузла при використанні цієї хірургічної техніки спостерігалися в 5 (45,5%) випадках.

Аналіз післяопераційних ускладнень продемонстрував, що вони мали місце у 7 (43,8%) хворих і значимо не відрізнялися в групах метастазів і адренальних аденом. У більшості випадків (5 (71,4%) з 7) ускладнення не були важкими і не вимагали додаткових хірургічних втручань. Спектр цих ускладнень був представлений невеликою паранефральною гематомою ( $n=3$ ), кардіальною аритмією ( $n=1$ ) і вираженим парезом кишкового ( $n=1$ ).

**Розподіл адренальних утворень відповідно до їх розмірів і локалізації  
в наднирковій залозі**

Група метастазів, n=8		Група аденом, n=8	
Правобічні	Лівобічні	Правобічні	Лівобічні
	12 мм інтрапаренхимна локалізація	12 мм інтрапаренхимна локалізація	
22 мм інтрапаренхимна локалізація			21 мм периферична локалізація
28 мм периферична локалізація		26 мм периферична локалізація	
	16 мм Переважно Інтрапаренхімна локалізація		16 мм периферична локалізація
	14 мм Периферична локалізація	10 мм Переважно інтрапаренхимна локалізація	
	18 мм Переважно інтрапаренхимна локалізація	12 мм периферична локалізація	
	24 мм Переважно інтрапаренхимна локалізація		12 мм Переважно інтрапаренхимна локалізація
	28 мм периферична локалізація		14 мм інтрапаренхимна локалізація

Ускладнення за класифікацією Clavien - Dindo  $\geq$  III зафіксовані тільки у двох (12,5%) хворих (геморагічний інсульт, n=1 і гостра шлункова кровотеча, n=1). Надниркова недостатність у віддаленому післяопераційному періоді відмічена у 3 (18,8%) трьох пацієнтів і характеризувалася кризом хвороби Аддісона. Усі вони входили в підгрупу імперативних показань до збереження надниркової залози (білатеральні пухлини - 1, пухлини єдиної надниркової залози - 2), мали пухлини з центральною локалізацією і перенесли резекцію надниркової залози з ушкодженням його основної вени. Ще у двох пацієнтів з новоутвореннями єдиної надниркової залози при резекції адренальна віна

не ушкоджувалася, а об'єм паренхіми органу, що залишилася, складав 10% і 30%. При тривалому післяопераційному моніторингу ознак хвороби Аддісона не виявлено, рівень кортизолу - знаходився в межах нормальних значень.

Післяопераційне спостереження за усіма 16 хворими продемонструвало, що від прогресії раку померло 10 (62,5%) пацієнтів в середньому через  $25,5 \pm 11,9$  місяців. У 9 з них метастази були виявлені в середньому через  $14,9 \pm 7,7$  місяців. У двох (25%) випадках упродовж цього періоду були ідентифіковані локальні рецидиви пухлини в області оперованої надниркової залози. Таким чином загальна 2-річна виживаність не перевищувала 37,5%. Середня загальна виживаність була значно гірша в групі адренальних метастазів в порівнянні з групою адренальних аденом (25% упродовж 28 місяців в порівнянні з 50% упродовж 23,5 мес). Особливості параметрів виживаності у пацієнтів обох груп представляє таблиця 5.4.

Таблиця 5.4

**Характеристики загальної і вільної від прогресії пухлини виживаності у пацієнтів з адренальними метастазами і аденомами, які піддалися адреналзберігаючої хірургії**

	Загальна група (n=16)	Група метастазів (n=8)	Група аденом (n=8)	P
Медіана загальної виживаності, мес	Me=26,0	Me=20,0	Me=28,5	<0,01
Медіана виживаності без прогресії, мес	Me=18,0	Me=14,0	Me=20,0	<0,05
1-річна загальна виживаність	15 (93,8%)	7 (87,5%)	8 (100%)	>0,319
1- річна виживаність без прогресії	12 (75,0%)	4 (50,0%)	8 (100%)	<0,037
3- річна загальна виживаність	4 (25,0 %)	2 (25,0%)	2 (25,0%)	>0,999
3- річна виживаність без прогресії	1 (6,3%)	0 (0%)	1 (12,5%)	>0,319

Медіана загальної виживаності була на 8,5 місяців довше в групі адренальних аденом, тоді як тривалість медіани виживаності без прогресії - на 6 місяців. Ми не зафіксували достовірних відмінностей в показниках 3-річної виживаності, як загальної, так і вільної від прогресії. Параметри загальної 1-річної виживаності також не відрізнялися в обох групах. 1-річна виживаність, вільна від прогресії пухлини, була достовірно краща у пацієнтів з адренальними аденомами.

Видалення новоутворень надниркових залоз у пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком, в переважному числі спостережень включає проведення адреналектомії. Адренальна резекція найчастіше виконується у хворих з групи імперативних показань до збереження надниркової залози: двобічні адренальні пухлини або пухлини єдиної надниркової залози, а також пухлини надниркових залоз у пацієнтів з хворобою von Hippel - Lindau.

Ми проаналізували досвід одного клінічного центру, який включав виконання органозберігаючих операцій на наднирковій залозі у пацієнтів, що страждали нирково-клітинним раком. На наш погляд цю тему необхідно розглядати з декількох сторін: онкологічна безпека і ефективність, хірургічна безпека і здійсненність, а також функціональні результати.

Хоча рівень адренального метастазування нирково-клітинного раку не є високим і останніми роками варіює від 1,4% до 5,5%, у пацієнтів з об'ємним утворенням в наднирковій залозі і в нирці вірогідність наявності метастаза істотно підвищується. Серед наших 16 пацієнтів, яким виконувалася резекція надниркової залози, у 8 (50%) були виявлені метастази нирково-клітинного раку. Необхідно відмітити, що більшість ниркових пухлин у цих хворих мали великі розміри, тотально заміщали нирку і демонстрували ознаки внутрішньовенозного поширення і інвазії в жирову клітковину. Ймовірно, що цим можна пояснити погані онкологічні результати у наших хворих з групи адренальних метастазів - загальна дворічна виживаність не перевищувала 25%. У групі аденом надниркових залоз показники виживаності були значно

кращі. Треба відмітити, що рівень локальних рецидивів після органозберігаючої хірургії в нашій роботі досягав 25%. Усе це свідчить про необхідність дуже ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

Розглядаючи хірургічну здійсненність резекції надниркової залози, необхідно враховувати декілька проблем. По-перше, невеликі розміри органу і рідкість периферичного розташування пухлин в нім істотно обмежують можливості хірурга з точки зору здійсненності органозберігаючої операції. У цьому дослідженні розміри надниркових залозистих новоутворень, доступних для резекції, в середньому складали  $17,8 \pm 6,2$  мм і варіювали від 12 мм до 28 мм, а переважно периферична локалізація пухлини була виявлена тільки у 43,8% хворих. З іншого боку, надниркова залоза є дуже крихким органом, що має м'яку консистенцію. Ці обставини значно утрудняють проведення енуклеації пухлини і збереження адренальної паренхіми.

Враховуючи крайню складність відновлення пошкодженої адренальної вени і центральну локалізацію пухлини у більшості пацієнтів, збереження надниркової залози може стати дуже складним хірургічним завданням. До того ж в цій ситуації рідко доводиться сподіватися на добрі функціональні результати. Усі троє (18,8%) наших хворих з імперативними показаннями до органозберігаючої адренальної хірургії, у яких була пошкоджена при резекції основна вена надниркової залози, потребували замісної гормональної терапії у віддаленому післяопераційному періоді.

Можливості адекватної гормональної функції при невеликій кількості решти адренальної тканини були виразно продемонстровані у двох пацієнтів після резекції єдиної надниркової залози. Вони не вимагали замісної гормональної терапії через два роки після операції при об'ємі залишку надниркової залози 10% і 30%.

Наша робота показала хірургічну безпеку адренальної резекції. Ми не виявили важких специфічних ускладнень. Невеликі зачеревні гематоми в 3

випадках не потребували дренивання або в реексплорації післяопераційної рани.

Останніми роками при цих операціях ми намагаємося не виконувати повну мобілізацію надниркової залози. Це дозволяє зберегти у край варіабельне кровопостачання цього органу за рахунок дрібних артеріальних і венозних стволів, що з'єднуються з нирковими, діафрагмальними і печінковими судинами.

## 5.2. Оцінка складності адреналзберігаючої хірургії

На підставі представленого досвіду органозберігаючої хірургії об'ємних утворень надниркових залоз у пацієнтів з нирково-клітинним раком ми емпіричним шляхом розробили шкалу складності цих оперативних втручань - V (vena) SL (size - localization) P (parenchyma).

Параметр **V (vena)** характеризує відношення пухлини до основної вени надниркової залози (пухлина локалізується периферично і не має ризику ушкодження основної адренальної вени - 0 балів; пухлина локалізується повністю інтрапаренхімно або переважно інтрапаренхімно поблизу від основної адренальної вени і має ризик її ушкодження - 1 бал; пухлина локалізується в області розташування основної адренальної вени і має високий ризик її ушкодження - 2 бали).

Параметр **S - L (size - localization)** описує розміри адренальної пухлини (пухлина розмірами до 3 см з периферичною локалізацією або пухлини розмірами від 1,5 см до 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією - 0 балів; повністю інтрапаренхімні пухлини менше 1,5 см або пухлини більше 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією - 1 бал).

Параметр **P (parenchyma)** представляє об'єм паренхіми в залишку надниркової залози після органозберігаючої хірургії (більше 50% - 0 балів; менше 50% - 1 бал).

Складність органозберігаючих операцій за шкалою VSLP варіює від 0 до 4 балів. Хірургічні втручання, що відповідають 0 балам, оцінюються, як легкі у виконанні; 1 або 2 бали - як середнього ступеня складності; 3 бали - як складні і 4 бали - як екстремально складні.

Параметр V був включений в шкалу оцінки складності через те, що збереження відтоку крові через основну адренальну вену є однією з найбільш важливих умов адекватного виконання адреналзберігаючих операцій. Травма і лігування цієї судини у переважній кількості спостережень призводять до атрофії залишку надниркової залози, незважаючи на наявність дрібних додаткових вен. Тому, на наш погляд, відношення пухлини до основної надниркової вени і ризик її ушкодження є головним чинником, що впливає на віддалений функціональний результат усієї операції. У нашій роботі пухлинні вузли локалізувалися у безпосередній близькості від основної адренальної вени в 3 випадках, що призвело до її ушкодження.

Розміри адренальної пухлини (параметр S - L) були введені в шкалу через дві проблеми. По-перше, пухлини менше 1,5 см, які розташовані інтрапаренхімно зазвичай неможливо візуалізувати або пропальпировать. У нашому дослідженні повністю інтрапаренхімну локалізацію і розміри менше 1,5 см мали три пухлини. М'яка консистенція пухлинних вузлів не дозволяла їх ідентифікувати за допомогою пальпації. Вони були виявлені за допомогою інтраопераційної ультрасонографії. По-друге, адренальні новоутворення розмірами більше 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією супроводжуються серйозними складнощами при відділенні надниркової залози від навколишніх органів і тканин, і у більшості спостережень вимагають повної мобілізації надниркової залози. Треба також враховувати, що великі пухлини стискають, стоншують і деформують здорову паренхіму органу, що змушує до використання техніки енуклеації пухлинного вузла. На відміну від пухлин нирки, енуклеація адренального новоутворення є менш радикальною операцією через те, що надниркова

залоза і пухлина зазвичай мають м'яку консистенцію, схоже забарвлення і недостатньо чітку межу розділу.

Об'єм залишку надниркової залози після резекції (параметр Р) був введений в шкалу не лише через його вплив на адренальну функцію, але й через необхідність корекції техніки гемостаза при малій кількості адренальної тканини. Це має значення для оцінки складності операції, оскільки надниркова залоза через її крихкість складно ушити, груба прошивка може серйозно відбитися на функціональних результатах, а різні методики коагуляції не завжди дозволяють здійснити надійний гемостаз і також можуть призвести до ушкодження паренхіми органу, що залишилася. Необхідно пам'ятати, що чим менше розміри залишку надниркової залози, тим складніше виконати адекватний гемостаз.

Наш досвід продемонстрував, що серед усіх 16 оперованих пацієнтів обох груп середній бал VSLP склав  $1,6 \pm 1,2$ . У групі метастазів він досягав  $1,8 \pm 1,3$  балу, тоді як в групі аденом -  $1,4 \pm 1,2$  балу. Розподіл балів різних параметрів демонструє таблиця 5.5. Легкі у виконанні операції (0 балів) мали місце в 4 (25%) спостереженнях (2 в групі метастазів і 2 в групі аденом), середнього ступеня складності (1 або 2 бали) - в 7 (43,8%) (3 в групі метастазів і 4 в групі аденом), складні (3 бали) - в 5 (31,2%) (3 в групі метастазів і 2 в групі аденом). Екстремально складних операцій у цій вибірці не відмічено. Ці дані свідчать про складніші хірургічні ситуації у пацієнтів з адренальними метастазами нирково-клітинного раку.

Ця шкала хірургічної складності розглядає найбільш складним чинником відношення пухлини до головної адренальної вени, тому цей параметр має найбільший оцінний бал. Представлена система оцінки складності адреналзберігаючих операцій при пухлинах надниркових залоз вимагає подальшого проспективного вивчення.

## Розподіл усіх 16 пацієнтів відповідно до параметрів шкали VSLP

Пацієнти	Параметр V, бали	Параметр S - L, бали	Параметр P, бали	Сумарний бал VSLP
1	1	1	1	3
2	2	0	1	3
3	0	0	0	0
4	1	0	1	2
5	0	0	0	0
6	2	0	0	2
7	2	0	1	3
8	0	0	1	1
9	1	1	1	3
10	0	0	1	1
11	0	0	1	1
12	0	0	0	0
13	1	0	0	1
14	0	0	0	0
15	1	0	1	2
16	1	1	1	3



Група метастазів



Група аденом

**Висновок**

Оцінка результатів органозберігаючої хірургії продемонструвала, що при середніх розмірах адренальних утворень  $17,8 \pm 6,2$  мм периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце тільки у 43,8% пацієнтів. Об'єм залишку надниркової залози після резекції менше 30% був виявлений в 6 (37,5%) ситуаціях. Провідною технікою органозберігаючої хірургії надниркових залозистих утворень була енуклеація пухлини (68,8%). Ушкодження основної адренальної вени було зафіксоване в 18,8% випадків. Специфічних післяопераційних ускладнень за градацією Clavien - Dindo  $\geq$ III, пов'язаних з адренальною резекцією, не було.

Медіана загальної виживаності в групі метастазів не перевищувала 20 місяців. У групі аденом надниркових залоз цей показник був на 8,5 місяців довше. Рівень локальних рецидивів в залишку надниркової залози після

органозберігаючої хірургії адренальних метастазів в нашій роботі досягав 25%, що свідчить про необхідність ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

Запропонована шкала оцінки складності адrenalзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз VSLP дозволяє виділити 4 типи операцій на підставі результатів візуальних досліджень (МДКТ, МРТ). Потрібно подальше проспективне вивчення цього інструменту.

*Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових статтях:*

1. Щукин Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесовая А. В. Резекция надпочечников в лечении адренальных метастазов и аденом у пациентов с почечно - клеточным раком. *Вісник морської медицини*. 2021; 3(92): 66-74.
2. Щукин Д.В., Баларабе У, Лесовая А.В., Хареба Г.Г., Стецишин Р.В. Резекция надпочечников в лечении объемных адренальных образований у пациентов с почечно-клеточным раком. *Урологія. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»*. м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р. 2021; 25(3):233-235.

## Розділ 6

### РІДКІСНІ ФОРМИ АДРЕНАЛЬНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ

До цього розділу дисертаційного дослідження увійшов аналіз рідкісних адренальних метастазів НКР в зіставленні з літературними даними, включаючи синхронні білатеральні метастази, метакронні метастази, а також метастази, які поширюються у просвіт венозної системи.

#### **6.1. Ізольовані синхронні білатеральні метастази нирково-клітинного раку**

Ізольовані синхронні білатеральні метастази у надниркові залози є у край рідкісною ситуацією. У світовій літературі переважно представлені одиничні клінічні повідомлення про таких пацієнтів. Лікування даних хворих включає білатеральну адреналектомію або резекцію надниркових залоз. Цей підхід частенько ускладнюється наднирковою залозистою недостатністю, яка може привести до раптової смерті пацієнта навіть на тлі замісної терапії. Тому у окремих пацієнтів використовують нефректомію з іпсилатеральною адреналектомією і подальше динамічне спостереження за метастазом в контралатеральній наднирковій залозі.

Особливості перебігу захворювання при синхронному білатеральному метастазуванні НКР, а також можливість проведення таргетної терапії у цієї групи хворих вивчені недостатньо. Залишаються неясними онкологічні результати хірургічного лікування. Так само потребують подальшого дослідження безпека і ефективність органозберігаючих хірургічних втручань при метастатичному ураженні надниркових залоз. Ми провели ретроспективний аналіз клініко-морфологічних даних і результатів лікування пацієнтів з синхронними двобічними метастазами НКР у надниркові залози за даними одного спеціалізованого центру.

У роботу були включені 4 пацієнти з цією патологією, які лікувалися і спостерігалися КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центрі урології і нефрології ім. В. І.Шаповала» з 2010 по 2020 роки. Основні характеристики пацієнтів і пухлин представлені в таблиці 6.1. У дослідженій вибірці переважали чоловіки (3:1). Середній вік пацієнтів складав  $57,8 \pm 5,3$  років. Їх загальний стан в усіх 4 випадках оцінювався, як відносно задовільний (статус ECOG не перевищував 1). Індекс маси тіла варіював від 22,8 до 28,8  $\text{кг}/\text{м}^2$  (в середньому  $25,9 \pm 3,1$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Рівень кортизолу крові у всіх пацієнтів до операції знаходився в межах нормальних значень. Хворі також не демонстрували тенденції до артеріальної гіпотонії.

Таблиця 6.1

### Основні характеристики пацієнтів і пухлин

	Випадок 1 Ш	Випадок 2 З	Випадок 3 Р	Випадок 4 М
Стать	М	М	М	Ж
Вік	55	60	64	52
ECOG статус	1	0	1	0
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,6	22,8	28,4	28,8
Сторона пухлини нирки	Ліва	Права	Ліва	Права
Розмір пухлини нирки, см	12,0	6,8	6,0	10,0
TNM	pT 3a	pT 3a	pT 1a	pT 3a
Симптоми	Гематурія	Схуднення Слабкість	Без симптомів	Гематурія Слабкість
Розміри адренальних метастазів ліворуч	52 мм	56 мм	30 мм	34 мм
Розміри адренальних метастазів праворуч	24 мм	48 мм	28 мм	36 мм
Інвазія метастатичної пухлини у вену	-	+	-	-

Середній розмір ниркових пухлин досягав  $8,7 \pm 2,8$  см. Стадія новоутворення в 3 з 4 спостережень була оцінена, як pT3a. При цьому виявлена інвазія тільки у паранефральний жир. У венозну систему ниркова пухлина не проникала в жодному з випадків. Гістологічна будова новоутворень у всіх пацієнтів була представлена світлоклітинним нирково-клітинним раком. Відсутність будь-яких симптомів була відмічена тільки у одного пацієнта, в інших випадках мала місце гематурія або загальна слабкість.

Розміри адренальних метастазів в середньому складали  $38,5 \pm 11,9$  мм (від 24 до 56 мм). Лівобічні метастази в середньому не перевищували  $43,0 \pm 12,9$  мм, тоді як правосторонні -  $34,0 \pm 10,6$  мм. Макроскопічне поширення обох адренальних пухлин у венозну систему мало місце в одному спостереженні (ліворуч - в основну ниркову вену, праворуч - у нижню порожнисту вену).

Хірургічне лікування включало нефректомію і білатеральну адреналектомію або адреналектомію з резекцією надниркової залози. Після операції три пацієнти отримували системну терапію (сутент, пазопаниб, акситиниб). Протокол обстеження включав проведення УЗД кожні 3 місяці і МДКТ легенів і органів черевної порожнини кожні 6 місяців, а також дослідження рівня кортизолу крові 1 раз в 2-3 тижні.

У всіх пацієнтів проводилося синхронне видалення нирки і метастазів обох надниркових залоз. Операції виконували з лапаротомного доступу «шеврон». Основні характеристики хірургічних втручань представлені в таблиці 6.2.

Білатеральна адреналектомія з подальшою замісною терапією використовувалася в двох випадках через субтотальне заміщення надниркових залоз пухлинною тканиною. В одному з цих спостережень правобічний адренальний метастаз поширювався у просвіт нижньої порожнистої вени, а лівобічний метастаз - в основну ниркову вену.

**Основні характеристики хірургічних втручань і результатів  
захворювання**

	Випадок 1 Ш	Випадок 2 З	Випадок 3 Р	Випадок 4 М
Білатеральна адреналектомія		+		+
Адреналектомія+ резекція надниркової залози	+		+	
Час операції, хв	220	180	200	180
Крововтрата	800	900	700	800
Таргетна терапія	+	+	+	
Криз Аддісонової хвороби	+	+		+
Результати захворювання	Помер від прогресії раку	Живий з прогресією 48 мес	Помер від прогресії раку	Померла на тлі прогресії від хвороби Аддісона

У зв'язку з цим хворому виконали білатеральну адреналектомію з венакаватромбектомією і видаленням пухлинного тромбу з просвіту лівої ниркової вени. У двох пацієнтів разом з адреналектомією ліворуч вдалося здійснити резекцію правої надниркової залози з пухлиною. У одного з них збережено близько 30% адренальної тканини, проте при цьому була пошкоджена основна вена правої надниркової залози. Через 2 місяці відмічено зниження рівня кортизолу крові через що розпочато проведення замісної гормональної терапії. У другому випадку об'єм надниркової залози, що залишилася, не перевищував 20% від первинних значень. Упродовж подальших 12 місяців ознак адренальної недостатності не виявлені.

Середній час операції складав  $195 \pm 19,1$  мін, а об'єм крововтрати  $800 \pm 81,6$  мл. Ускладнень за градацією Clavien - Dindo  $\geq$  III, а також периопераційної летальності у нашому дослідженні не було. Незважаючи на замісну гормональну терапію у трьох пацієнтів в різні терміни відмічений криз хвороби Аддісона, який у однієї хворої призвів до летального

результату. У трьох пацієнтів після операції використовувалася таргетна терапія, проте два з них померли від прогресії раку.

За 4 пацієнтами з синхронними білатеральними метастазами спостереження здійснювалося упродовж  $23,5 \pm 16,5$  місяців. При цьому в усіх хворих виявлені метастази в середньому через  $14 \pm 9,1$  місяців. Померли 3 (75%) пацієнти в середньому через  $15,3 \pm 3,1$  місяця від моменту операції і через  $5,3 \pm 3,1$  місяця з моменту появи вторинних вогнищ. Тільки один хворий живий з метастазами впродовж 48 місяців.

Ізольовані білатеральні адренальні метастази є рідкісною патологією. Вони можуть бути синхронними і метакронними. Сумарний досвід хірургічного лікування синхронних метастазів НКР в обидві надниркові залози дуже невеликі. До теперішнього часу описані менше тридцяти подібних спостережень [143,144,145,146,147]. Клінічні ситуації у цих пацієнтів у більшості випадків є дуже складними, як відносно хірургічної тактики, вибору техніки оперативного втручання, так і з точки зору післяопераційної курації даних хворих.

Клінічна картина у більшості випадків характеризується симптомами ниркової пухлини. У нашому дослідженні ниркові новоутворення перевищували в розмірах 60 мм ( $8,7 \pm 2,8$  см в середньому) і у більшості випадків мали інвазивний характер за рахунок поширення в жирову клітковину. Будь-які симптоми були відсутні тільки у одного пацієнта, в інших трьох спостереженнях хворі скаржилися на гематурію і загальну слабкість.

Метастази в обидві надниркові залози фактично ніколи не призводять до клінічно значимої адренальної недостатності навіть при тотальному заміщенні надниркових залозистих залоз пухлиною. Вважається, що навіть невелика частина однієї надниркової залози (одна десята), що залишилася, може підтримувати достатній рівень глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів. Хоча нормальна тканина надниркової залози у більшості випадків різко стоншена за рахунок компресії або інвазії пухлиною і розпластана на

поверхні новоутворення у вигляді острівців або тонких клітинних шарів, венозний дренаж в цій ситуації зберігається, незважаючи на значну деформацію. Це пов'язано з наявністю відтоку крові не лише через основну адренальну вену, але і через дрібні гілки, які анастомозують з нижніми діафрагмальними, нирковими венами, а також венами зачеревної клітковини, як праворуч, так і ліворуч. Ще одним підтвердженням відсутності грубих змін адренальної функції у цієї групи пацієнтів є той факт, що серед причин Аддісонової хвороби двобічні адренальні метастази складають менше 1% [148]. Серед наших чотирьох пацієнтів в жодному з випадків не було виявлено ознак надниркової недостатності за даними лабораторного дослідження.

Першим питанням, яке виникає при плануванні нефректомії у цих пацієнтів, є можливість симультантного втручання на обох надниркових залозах. Ми вважаємо, що на це рішення впливають три основні чинники: розміри і місцеве поширення ниркової пухлини, розміри і особливості місцевого поширення адренальних метастазів, а також загальний стан пацієнта. Якщо у хворого є масивна ниркова пухлина з ознаками проростання в паранефральну клітковину, з інвазією в печінку, в стінку або в просвіт нижньої порожнистої вени, то передусім необхідно орієнтуватися на об'єм хірургічної травми і крововтрати при видаленні нирки. Значна крововтрата з розвитком гемодинамічної нестабільності представляє серйозне обмеження для симультантної операції на контралатеральній наднирковій залозі, особливо при необхідності виконання адреналектомії. Головними потенційними проблемами одноетапного хірургічного підходу є висока вірогідність післяопераційних ускладнень на тлі надниркової залозистої недостатності. Проте, останніми роками через удосконалення хірургічної техніки і методів ендокринної терапії все частіше використовуються синхронні хірургічні втручання на обох надниркових залозах.

У більшості пацієнтів з синхронними метастазами НКР в обидві надниркові залози адренальні пухлини мають досить великі розміри. Ця

обставина зазвичай змушує до проведення білатеральної адреналектомії. Розміри адренальних метастазів у 4 наших пацієнтів в середньому склали  $38,5 \pm 11,9$  мм (від 24 до 56 мм). Лівобічні метастази були більшими, ніж правобічні ( $43 \pm 12,9$  мм в порівнянні з  $34 \pm 10,6$  мм). Цікаво, що в трьох випадках розміри метастатичних вогнищ в обох надниркових залозах значно не відрізнялися. Тільки у 1 випадку діаметр одного з метастазів був в два рази більшим, ніж контралатерального вогнища. У одного з пацієнтів ми зіткнулися з унікальною клінічною ситуацією, коли обоє синхронних адренальних метастаза поширювалися у великі венозні стовли (ниркова вена і нижня порожниста вена).

Видалення обох надниркових залоз є рідкісним хірургічним втручанням, яке використовується у хворих з синдромом Кушинга, двосторонньою феохромоцитомою або адренокортикальним раком, а також при адренальних метастазах різного походження (меланома, рак легкого, нирково-клітинний рак) [149]. Звіт Британської асоціації ендокринних хірургів 2012 року показав, що тільки 86 з 1359 пацієнтів, що піддалися адреналектомії, перенесли двобічну операцію [150]. Тому сумарний сучасний досвід використання цієї процедури залишається дуже обмеженим. Нині вважається, що білатеральна адреналектомія є безпечною операцією з рівнем ускладнень 17-19% і периопераційною летальністю 0-3% [151,152]. Проте, необхідно враховувати, що вибрати оптимальну дозу глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів у кожного конкретного хворого в післяопераційному періоді досить складно. Пацієнти з наднирниковою недостатністю мають високий ризик адrenalного кризу, навіть якщо вони проходять спеціальне навчання відносно подальшого способу життя і особливостей замісної терапії [153]. Nahner і співавт. у 2015 році повідомили, що ризик адrenalового кризу на 100 пацієнтів у рік складає 8,3, а ризик смерті, пов'язаної з адrenalовим кризом, не перевищує 0,5 [154]. У огляді Ritzel і співавт., що включало 23 дослідження (739 пацієнтів), число адrenalового кризу на 100 пацієнтів в рік досягало 9,3 [151]. У цій роботі також було продемонстровано, що 30-денна

летальність, пов'язана з хірургією при використанні відкритого підходу, складала від 0% до 15%, тоді як при лапароскопічних операціях цей показник варіював від 0% до 8%.

Прагнення уникнути адреналопривного стану і ускладнень, пов'язаних з ним (гастрити, артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, адреналовий криз), призвело до активного розвитку органозберігаючої хірургії при видаленні адренальних метастазів. Збереження навіть 1/10 частин єдиної надниркової залози може підтримувати достатню адренальну функцію і дозволити пацієнтові не використати замісну терапію. Серед 4 наших пацієнтів збереження однієї з надниркових залоз вдалося виконати в двох випадках, тоді як білатеральна адреналектомія була використана в інших двох спостереженнях. Об'єм решти адренальної тканини після резекції складав 30% і 20%, проте у одного з цих хворих надалі розвинулася адренальна недостатність. Таким чином ятрогенна хвороба Аддісона мала місце в післяопераційному періоді у 3 з 4 хворих. Адренальні криз був зафіксований у усіх з них, незважаючи на замісну терапію і навчання. Одна з пацієнток загинула внаслідок цього ускладнення.

Органозберігаюча хірургія надниркової залози у більшості випадків технічно не складна, оскільки резекція адренальної залози виконується легко, не вимагає теплової ішемії і не супроводжується вираженою кровотечею [155]. Проте, існує значна проблема, пов'язана з цими операціями - функціональні можливості залишку надниркової залози після резекції. Головною умовою успішності операції є збереження відтоку венозної крові через основну адренальну вену, що вдається далеко не завжди. Вважається, що органозберігаючі операції проходять набагато успішніше з лівого боку. Це пов'язано з великою кількістю колатеральних вен лівої надниркової залози, які дрениуються в нижню діафрагмальну вену, в поперекову вену і вени паранефральної клітковини. Венозний дренаж правої надниркової залози, зазвичай представлений основною адренальною веною, що впадає в нижню порожнисту вену. Проте, венозні колатералі правої надниркової

залози у окремих пацієнтів також можуть бути добре розвинені. Вони впадають у нижню діафрагмальну вену, нижню печінкову вену або безпосередньо в паренхіму печінки. Але треба враховувати, що перед виконанням резекції надниркова залоза піддається повній мобілізації у більшості випадків, що призводить до ушкодження венозних колатералей. Тому одним з найбільш важливих питань при виконанні резекції надниркової залози є локалізація новоутворення. На наш погляд, якщо зона резекції проходить через основну адренальну вену або у безпосередній близькості від неї, то після накладення швів на паренхіму надниркової залози його кровопостачання істотно порушується. Надалі це призводить до повної атрофії залишку надниркової залози. У своєму дослідженні ми зіткнулися з цим ускладненням у одного пацієнта.

Адренальна органозберігаюча хірургія має ще одну проблему, яка безпосередньо пов'язана з радикальністю втручання - у ряді ситуацій метастаз нирково-клітинного раку дуже складно відрізнити макроскопічно від нормальної адренальної тканини. Для вирішення цього завдання деякі автори рекомендують використати експрес гістологічне дослідження [153].

Ще одним важливим питанням, яке виникає при курації хворих з двобічними адренальними метастазами НКР, є можливість проведення таргетної терапії на тлі ятрогенної хвороби Аддісона. Серед наших 4 хворих у післяопераційному періоді таргетна терапія використовувалася в 3 випадках. У 1 з цих пацієнтів були видалені обидві надниркові залози, у 1 була наднирникова недостатність після адреналектомії з одного боку і резекції другої надниркової залози, ще у 1 відзначалася нормальна адренальна функція після виконання адреналектомії і резекції другої надниркової залози. У двох з них використовувалося послідовне призначення пазопаниба, еверолімуса і сунитиниба. У одному спостереженні послідовно призначали пазопаниб і акситиниб. Ми не виявили значного негативного впливу різних препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії. Остання не вимагала якої-небудь корекції під час

прийому як тирозинкиназних інгібіторів, так і інгібітору mTOR. Хоча у двох з цих пацієнтів у післяопераційному періоді відзначався адреналовий криз, вони не були пов'язані з прийомом цих препаратів, оскільки виникали в періоди між курсами таргетної терапії і пояснювалися або нерегулярним прийомом глюкокортикоїдів, або впливом стресових ситуацій.

Оцінюючи онкологічні результати лікування синхронних білатеральних метастазів нирково-клітинного раку, треба відмітити швидку прогресію пухлини у вигляді множинних метастазів у більшості пацієнтів. Загальна виживаність в нашій групі склала 21,8 місяців. Серед 4 хворих тільки 1 залишається живим упродовж 48 місяців. Через 26 місяців після операції у нього також були виявлені множинні легеневі метастази. Продовжує отримувати таргетну терапію. У 2 пацієнтів через 6 і 8 місяців розвинулися множинні метастази різних локалізацій, що привело до летального результату до 12 і 16 місяцю з моменту хірургічного втручання. Одна пацієнтка померла через 18 місяців після операції у зв'язку з адреналовим кризом на тлі прогресії раку. Ці результати з нашої точки свідчать про те, що двосторонні синхронні метастази в надниркові залози у більшості випадків є проявом генералізації пухлинного процесу і насправді не є ізольованими. У цих пацієнтів разом з макроскопічними адренальними вогнищами існують множинні мікроскопічні метастази, які активно розвиваються впродовж першого року після операції.

Синхронні білатеральні метастази нирково-клітинного раку в надниркові залози є не лише складним хірургічним завданням, але і великою терапевтичною проблемою. Наше дослідження продемонструвало ефективність і безпеку синхронного хірургічного підходу у цих хворих. Прогноз у пацієнтів цієї групи переважно несприятливий, проте у окремих хворих можлива тривала виживаність. Питання про можливість проведення таргетної терапії на фоні адренальної депривації вимагає подальшого вивчення.

## **6.2 Адренальні метастази нирково-клітинного раку з внутрішньовенозними пухлинними тромбами нижньої порожнистої вени (НПВ)**

У клінічних дослідженнях частота іпсилатеральних адренальних метастазів у пацієнтів з нирково-клітинним раком варіює від 1,1% до 10%, а рівень контралатеральних метастазів як правило не перевищує 1%. Інформація про білатеральні метастази НКР обмежена приблизно двома десятками повідомлень. Метастатичні вогнища в надниркових залозах також, як і первинні ниркові пухлини можуть демонструвати ознаки агресивного інвазивного росту, зокрема поширення в просвіт великих венозних судин.

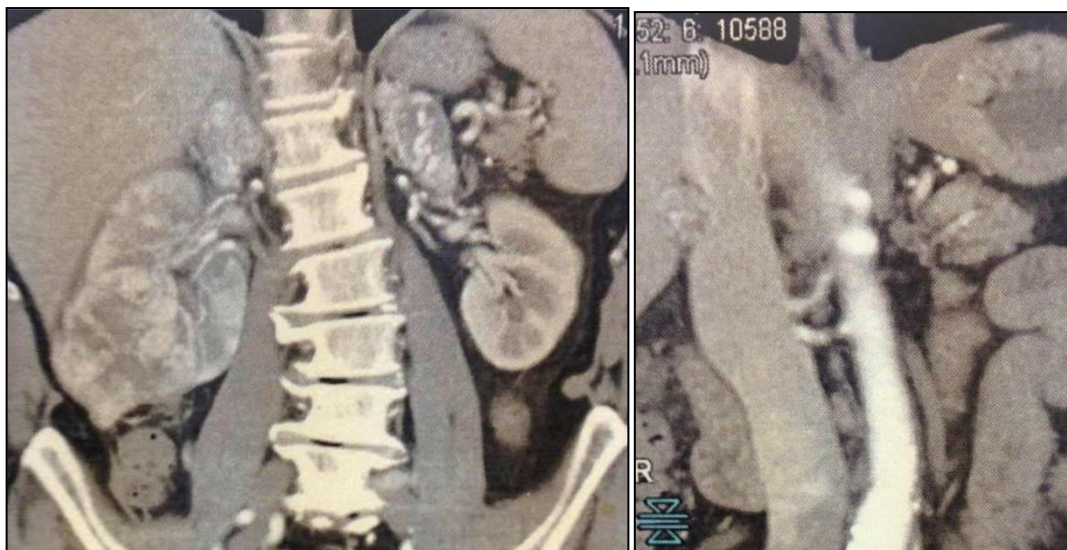
Внутрішньовенозне поширення є однією з властивостей, що характеризують неопластичний процес. На мікроскопічному рівні це явище характерне для багатьох пухлин, проте масивне макроскопічне проростання всередину нижньої порожнистої вени виявляється лише при окремих видах новоутворень, зокрема при нирково-клітинному раку, гепатоцелюлярному раку і різних пухлинах надниркової залози [156,157,158]. До теперішнього часу у світовій літературі описані лише одиничні повідомлення про внутрішньовенозне поширення віддалених метастазів НКР, зокрема адренальних метастазів [159,160, 161, 162, 163,164].

Ми представляємо два рідкісні клінічні спостереження, одне з яких демонструє синхронні білатеральні адренальні метастази НКР з внутрішньовенозним поширенням, а друге описує метакронний метастаз в іпсилатеральну надниркову залозу з пухлинним тромбом НПВ.

### **Клінічне спостереження №1**

Пацієнт 60 років поступив в клініку в жовтні 2016 року із скаргами на біль в правій поперековій області і загальну слабкість. При УЗД і МСКТ виявлена пухлина нижнього полюса правої нирки розмірами 60x68 мм. Права ниркова вена - без ознак пухлинного тромбозу. Заочеревинні лімфовузли не збільшені. У правій і лівій наднирковій залозі виявлені пухлини розмірами 48 мм і 56 мм відповідно. При оцінці стану нижньої порожнистої вени було

зафіксовано поширення новоутворення правої надниркової залози в її просвіт упродовж 1,5 см (Рис.6.1).



а

б



в

Рис.6.1. а) МСКТ. Фронтальна реконструкція представляє пухлину правої нирки і пухлини обох надниркових залоз; б) фронтальна реконструкція демонструє поширення пухлини правої надниркової залози в підпечінковий відділ НПВ; в) аксіальне зображення пухлини правої надниркової залози, проникаючої в НПВ.

Загальний стан пацієнта був оцінений як задовільний (статус за шкалою ECOG 0). Моніторинг артеріального тиску виявив помірну артеріальну гіпертонію (130/90 мм.рт.ст.). Рівні кортизолу, метанефрина, норметанефрина і альдостерону крові, 17 кортикостероїдів і 17 оксикетостероїдів добової сечі мали нормальні значення. Через це новоутворення надниркових залоз визнані гормонально неактивними. Нь

крові 122 г/л, еритроцити  $3,8 \times 10^{12}$ , лейкоцити  $8,0 \times 10^9$  г/л. Сечовина крові 6,8 ммоль/л, креатинін - 98 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л.

Враховуючи дані, отримані в результаті обстеження, встановлений діагноз - пухлина правої нирки T3aN0M1 із синхронними метастазами в обидві надниркові залози і поширенням пухлини правої надниркової залози в нижню порожнисту вену. Після обговорення з пацієнтом плану лікування прийнято рішення про виконання нефректомії з резекцією лівої надниркової залози і правобічною адреналектомією або білатеральною адреналектомією.

Пацієнтові виконана лапаротомія доступом "шеврон". Дванадцятипала кишка мобілізована за Кохером. При виділенні нижньої порожнистої вени і обох ниркових вен було виявлено, що пухлина правої надниркової залози проникає у підпечінковий відділ НПВ, а пухлина лівої надниркової залози поширюється через надниркову залозисту вену у просвіт лівої ниркової вени (Рис.6.2). Права ниркова артерія перев'язана і пересічена в інтераортокавальному проміжку. Після перетину і перев'язки правої ниркової вени і сечоводу нирка видалена.

Обидві надниркові залози виділені з навколишніх тканин. При цьому виявлено, що пухлини повністю заміщають адренальну тканину. Враховуючи неможливість резекції жодної з надниркових залоз, прийнято рішення про проведення білатеральної адреналектомії. Судинні затиски накладені на НПВ і ліву адренальну вену дистальніше за пухлинні маси (Рис.6.3). Виконана білатеральна резекція НПВ у ділянці вічка правої надниркової залозистої вени. Ліва адренальна вена відсічена від лівої ниркової вени. Обидві надниркові залози видалені разом з пухлинними внутрішньовенозними тромбами (Рис.6.4). Дефекти вен ушиті атравматичними проленовими нитками 5-0.

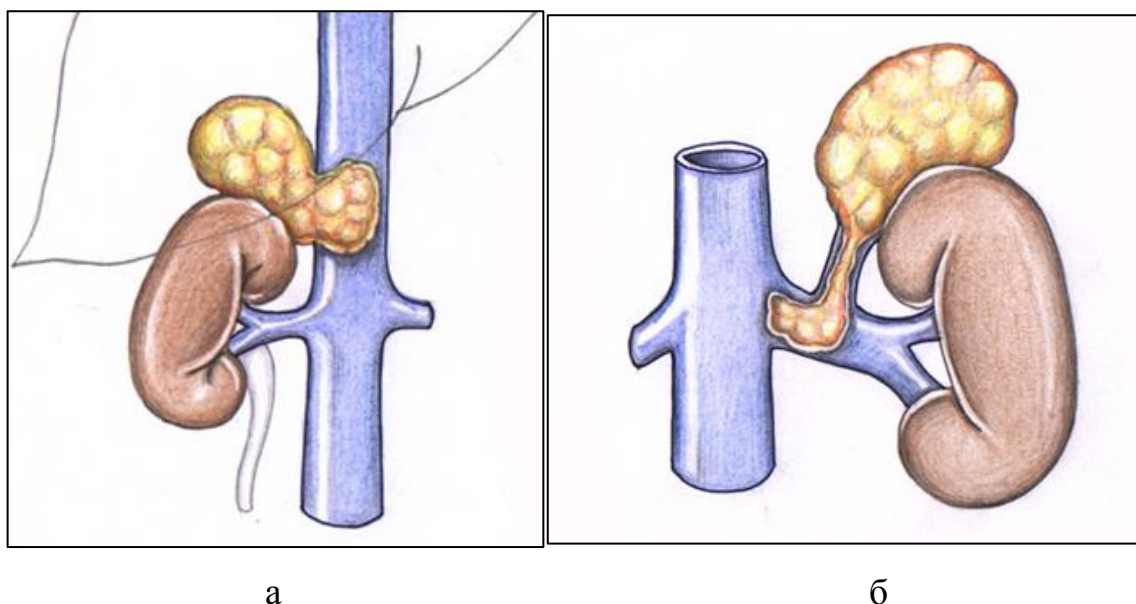


Рис.6.2. Схеми внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів :  
а) справа; б) ліворуч.

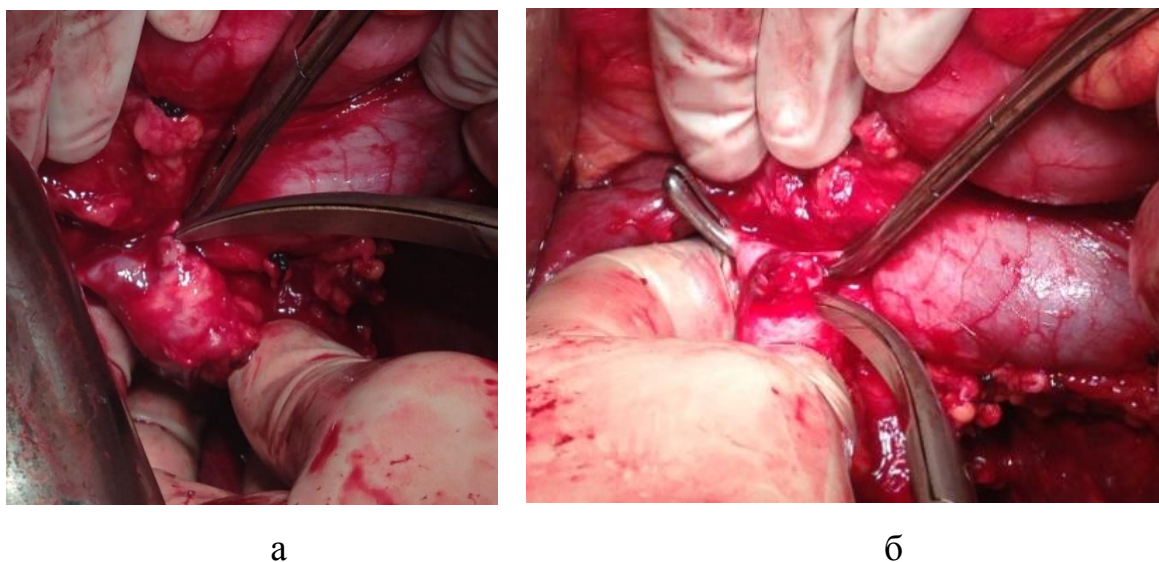
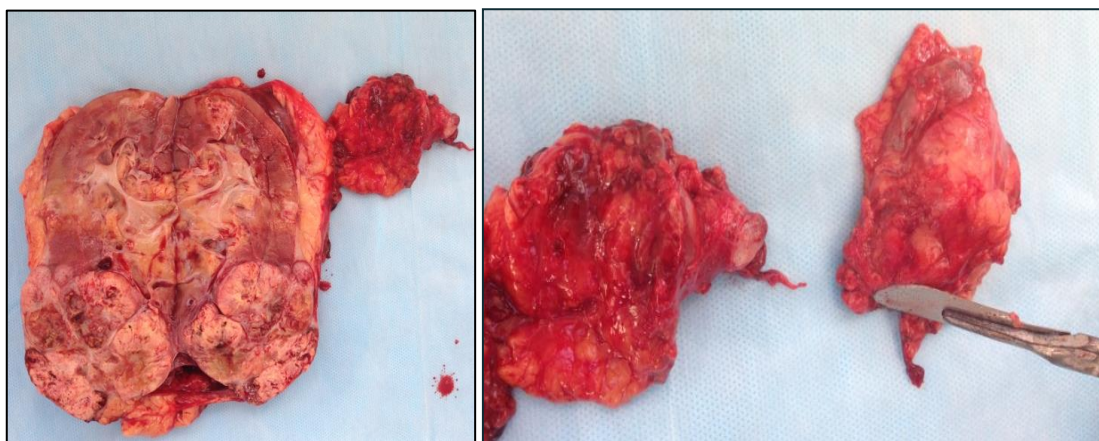


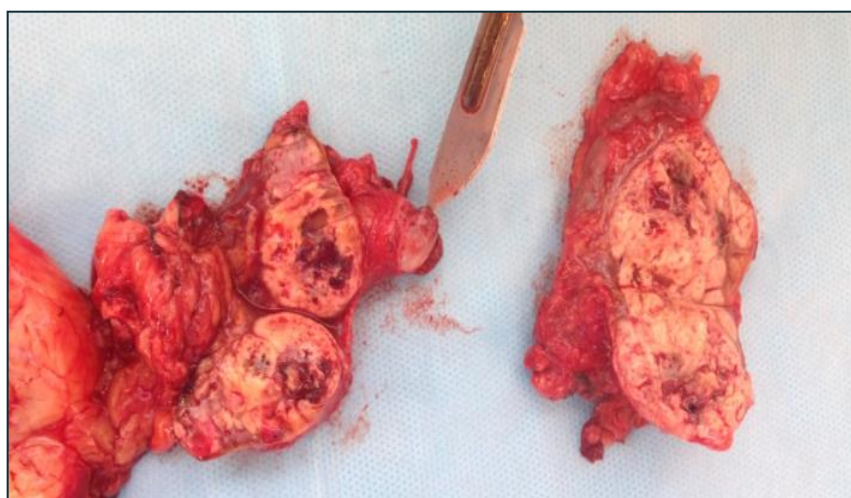
Рис.6.3. а) виділення правої надниркової залози з метастазом; б) вдалення пухлинного тромбу з просвіту НПВ; в) макропрепарати видаленої нирки з обома наднирковими залозами; г) макропрепарати обох надниркових залоз з внутрішньовенозними пухлинними тромбами.

Післяопераційний період протікав без ускладнень на тлі замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами. Пацієнт був виписаний на 9-у добу. Замісна терапія продовжує проводитися під спостереженням ендокринолога.



а

б



в

Рис.6.4. Фотографії макропрепаратів: а) видаленої правої нирки і правої надниркової залози; б) метастазів обох надниркових залоз, проникаючих у венозну систему; в) метастазів на розрізі.

При МСКТ через 2 і 6 місяців ознак прогресії пухлини не виявлені. Через 18 місяців виявлені множинні пульмонарні метастази, розпочата перша лінія таргетної терапії (пазопаниб 800 мг х 1 раз на добу) впродовж 6 місяців. Велика частина пухлинних вузлів в легенях зменшилася в розмірах або залишалася без динаміки упродовж цього часу. Надалі виявлена прогресія пухлини за рахунок збільшення числа і розмірів легеневих вогнищ, що зажадало використання другої лінії таргетної терапії (афинитор 10 мг) впродовж подальших 4 місяців. Через неефективність цього препарату пацієнтові призначений сунитиниб 50 мг, який він приймав з 2- або 4-тижневими перервами упродовж 10 місяців із стабілізацією метастатичної

хвороби. Хворий добре себе почував, перестав регулярно приймати замісну гормональну терапію і являтися на контрольні лікарські огляди. У один з 2-тижневих інтервалів між прийомом сунитиниба відчув себе погано, і втратив свідомість. Госпіталізований до реанімаційного відділення районної лікарні і реанімобилем перевезений в КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В І Шаповала». Стан украй важкий - гіпотонія, порушення свідомості, олігурія. Шкірні покриви бронзового кольору. Діагностований криз хвороби Аддісона. На тлі замісної терапії глюкокортикоїдами стан пацієнта нормалізувався. Через 3 місяці після нормалізації загального стану впродовж двох місяців приймав сунитиниб. Після 4-місячної перерви відмічено збільшення одного легеневого вогнища. Надалі, переведений на прийом акситиниба, який приймає по теперішній час. Шкірні покриви залишаються бронзового забарвлення, повторного кризу адренальної недостатності більше не відзначалося (Рис.6.5). Хворий активний, відчуває себе добре.



Рис.6.5. Фото пацієнта демонструє бронзове забарвлення шкіри на тлі замісної гормональної терапії і прийому інгібіторів тирозинкіназ.

## Клінічне спостереження №2

Пацієнтка 53 років поступила в клініку в лютому 2013 року через гематурію і схуднення (4 кг впродовж 6 місяців). При МСКТ була виявлена пухлина середнього сегменту правої нирки розмірами 10x12 см без ознак локальної інвазії, поширення в регіональні лімфатичні вузли і віддалених метастазів. Враховуючи ці дані, хворий була виконана радикальна нефректомія з паракавальною лімфаденектомією (рис.6.6). Правобічна адреналектомія не виконувалася, оскільки ознак ураження правої надниркової залози при комп'ютерній томографії виявлено не було. Фінальне гістологічне дослідження виявило світлоклітинний нирково-клітинний рак з ознаками інвазії в паранефральну жирову клітковину (T3aN0M0) і з низьким ступенем диференціювання (Fuhrman Grade 3). Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. Виписана із стаціонару на 9-у добу в задовільному стані.

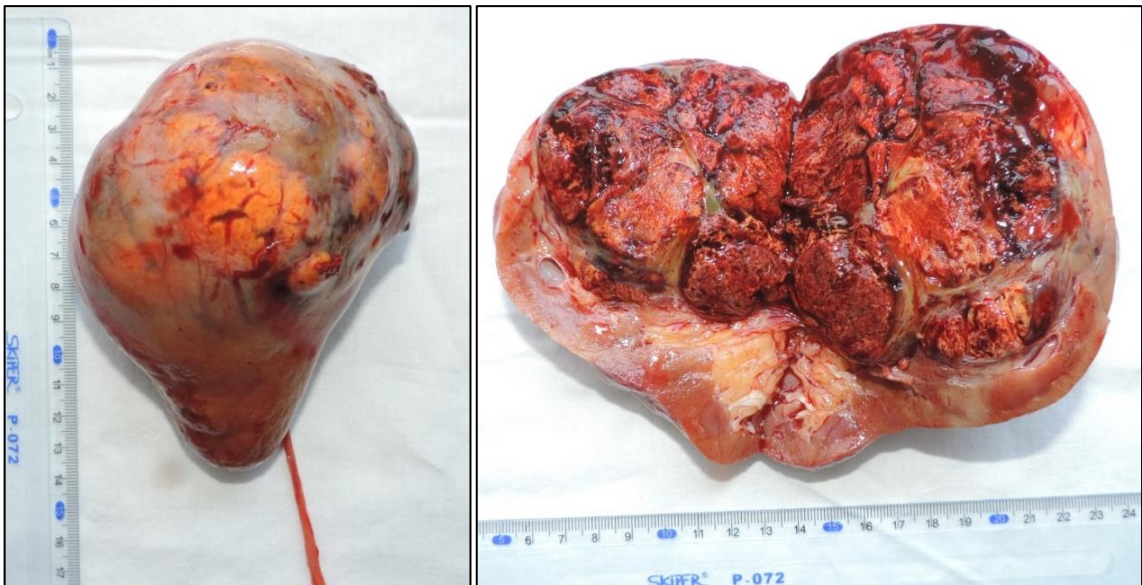


Рис.6.6. Макропрепарат видаленої правої нирки.

Проте, через 6 місяців при контрольному МСКТ у пацієнтки була виявлена пухлина правої надниркової залози 2,5x2, 6 см з поширенням в просвіт нижньої порожнистої вени через адренальну вену (рис.6.7). Розміри внутрішньовенозної частини пухлини склали 1,6x1,2 см. Віддалених метастазів в легені або в інші органи виявлено не було.

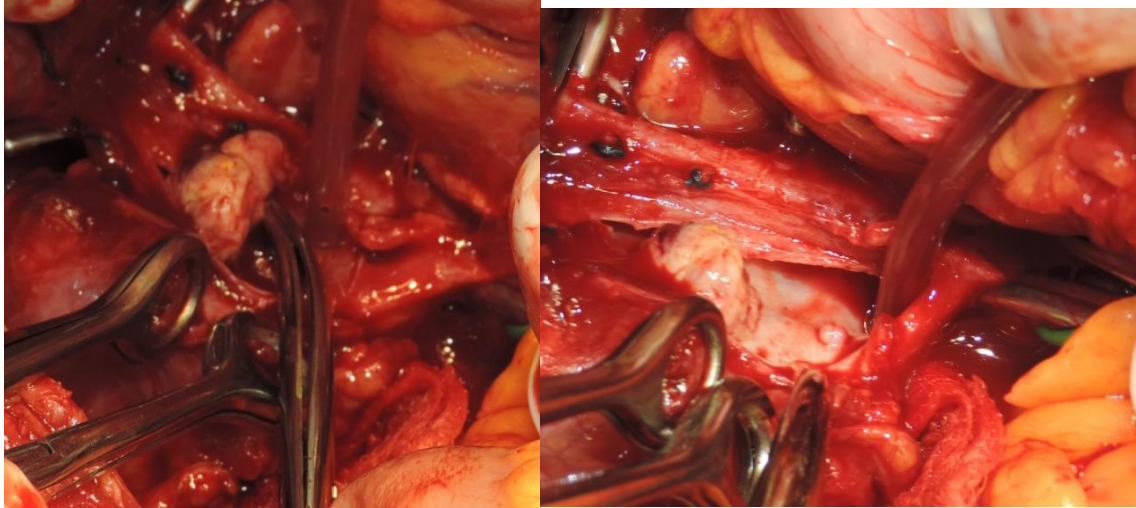


Рис.6.7. МДКТ. Аксіальна томограма демонструє іпсилатеральний метакронний адренальний метастаз з поширенням у просвіт нижньої порожнистої вени через адренальну вену.

Загальний стан пацієнтки відповідав статусу 0 за шкалою ECOG. Моніторинг артеріального тиску виявив артеріальну гіпертонію (140/90 мм рт.ст.). Рівні кортизолу, метанефрина, норметанефрина і альдостерону крові, 17 кортикостероїдів і 17 оксикетостероїдів добової сечі мали нормальні значення. Нв крові 116 г/л, еритроцити  $3,6 \times 10^{12}$ , лейкоцити  $7,0 \times 10^9$  г/л. Сечовина крові 8,8 ммоль/л, креатинін 112 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л. В результаті обстеження був встановлений діагноз - метакронний метастаз нирково-клітинного раку в іпсилатеральну надниркову залозу з внутрішньовенозним поширенням у підпечінковий відділ нижньої порожнистої вени.

У жовтні 2013 року з тораколапаротомічного доступу в X міжреберному просторі пацієнтці була виконана правобічна адреналектомія з тромбектомією і латеральною резекцією нижньої порожнистої вени. Для васкулярної ізоляції пухлинного тромбу на НПВ вище і нижче його накладені судинні затиски. При виконанні адреналектомії, після розтину порожнистої вени виявлено, що інтралюмінальні пухлинні маси фіксовані до її стінки в

ділянці впадання правої адренальної вени (Рис.6.8 а). При цьому, на 10 мм нижче пухлинного тромбу на поверхні кавального ендотелію виявлена ще одна пухлина - метастаз у стінку НПВ розмірами близько 5 мм (Рис. 6.8б). Через це виконана латеральна резекція НПВ упродовж 3,0 см. Межі резекції проходили в 5 мм від інтралюмінальних пухлинних вузлів (Рис.6.8 г, д).



а

б



в

г

Рис.6.8. а) пухлинний тромб, що виходить з метастаза у праву надниркову залозу, візуалізується в просвіті нижньої порожнистої вени; б) метастатичне вогнище в стінці нижньої порожнистої вени, розташоване нижче пухлинного тромбу; в) і г) макропрепарат видаленого метастаза з пухлинним тромбом і стінкою порожнистої вени.

Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. Пацієнтка виписана з клініки на 10-у добу. Через 6 місяців у неї були виявлені множинні легеневі метастази. Розпочата терапія пазопанибом (800 міліграм х

1 раз на день). Через 3 місяці відмічена прогресія пухлини (збільшення числа і розмірів легеневих метастазів. Пацієнтка померла через 5 місяців від пухлинної інтоксикації.

Внутрішньовенозне поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку можна розглядати з декількох позицій. Можливо, що це явище є специфічною особливістю цього новоутворення. Але, таке припущення повинне підтверджуватися схожою частотою проникнення метастазів НКР в просвіт великих венозних судин. З іншого боку, первинні пухлини надниркових залоз самі по собі мають виразну схильність до внутрішньовенозного поширення. Зокрема адренальні феохромоцитоми супроводжуються цим феноменом в 2% випадків, а адренортикальний рак в 9-30% [165,166,167,168]. На наш погляд при аналізі проблеми проникнення адренальних метастазів НКР всередину венозних судин, необхідно відповісти на чотири питання:

- як часто зустрічаються метастази в надниркових залозах, зокрема метастази НКР?

- як часто метастази НКР різних локалізацій супроводжуються внутрішньовенозною інвазією?

- яка частота внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів НКР?

- як часто адренальні метастази інших видів раку проникають у венозну систему?

У великій ретроспективній роботі з Австралії був представлений 30-річний досвід одного госпіталю в лікуванні 464 пацієнтів з метастазами в надниркові залози. Автори показали, що частота виявлення адренальних метастазів при аутопсії складає 3,1%, а при адреналектомії - 7,5% [169].

Найчастішою локалізацією первинної пухлини були легені (35%), шлунок (14%), стравохід (12%) і печінка (10%). Цікаво, що адренальні метастази були двобічними приблизно у половини пацієнтів (49%). Проте, в списку первинних пухлин, представленому в цьому дослідженні, був

відсутній нирково-клітинний рак. Мабуть, це пов'язано з певною спеціалізацією цієї лікарні.

Ще в одній роботі, що включала 52 пацієнти з метастазами різних пухлин в надниркові залози, локалізація первинних новоутворень розподілялася таким чином: нирки (28,8%), легені (21,2%), кишечник (13,4%), невідома локалізація (9,6%), шлунок (5,8%), меланома (5,8%), інші (15,4%)[170]. Висока пропорція адренальних метастазів, що виходять з НКР, також підтверджується даними клінічних досліджень, які вивчали частоту адренального метастазування цього типу пухлини. Вони показали, що метастази в надниркові залози виявляються у 1-10% пацієнтів з нирково-клітинним раком.

Виразна схильність НКР до макроскопічного внутрішньовенозного поширення широко відома і добре документована багатьма авторами (20-26%)[171]. Але, чи можна констатувати тропність до поширення по венозному шляху відносно метастазів цього виду раку? На наш погляд говорити про це, як про виразну тенденцію було б не об'єктивно, оскільки в літературі є присутніми лише одиничні повідомлення про це явище. Зокрема, група британських авторів описала клінічне спостереження метастатичного раку нирки, хребта, що поширюється з грудного відділу, через v. azygos у верхню порожнисту вену. При цьому були виражені клінічні ознаки обструкції верхньої порожнистої вени [172].

Раніше ми описали пацієнта з множинними метастазами НКР в печінку, один з яких проникав в просвіт гілки ворітної вени [173]. Ця особливість була виявлена при ультрасонографії і верифіцирована гістологічно при аутопсії. Звертає на себе увагу, що пацієнт був оперований за 4 місяці до цього з приводу раку нирки з пухлинним тромбом на рівні підпечінкового відділу НПВ. Разом з печінковим метастазом, інвазуючим ворітну вену, у нього також мав місце рецидивний неопластичний тромб, що досягав ретропечінкового сегменту нижньої порожнистої вени.

Дуже цікаве спостереження було представлено Yachida S. і співавт., які зафіксували проникнення панкреатичного метастаза НКР у Вирсунгів проток у вигляді пухлинного «тромбу» у трьох пацієнтів [174]. У літературі опубліковані ще два подібні випадки. При цьому вважається, що поширення в загальну панкреатичну протоку - відмітна особливість саме метастазів раку нирки в підшлункову залозу, оскільки для первинних пухлин цього органу воно не характерне. Між внутрішньовенозною і внутрішньопротоковою інвазією існує безперечна аналогія, хоча мала кількість спостережень не дозволяє стверджувати, що вона достовірна.

Не менш унікальними є звіти, присвячені проникненню печінкових метастазів нирково-клітинного раку у просвіт печінкової або загальної жовчної протоки [175,176]. При цьому пухлина усередині протоки також нагадує тромб. У світовій літературі є присутніми усього лише три спостереження цього феномену. Проте впровадження в просвіт жовчних шляхів не є унікальною особливістю метастазів раку нирки, оскільки описані випадки аналогічного поширення метастазів раку кишковика і злоякісної меланоми.

Як часто зустрічається внутрішньовенозне поширення адренальних метастазів? У світовій літературі ми виявили тільки 8 спостережень, включаючи два власні клінічні випадки. Перше повідомлення було опубліковане А.С.Переверзевим в 1990 році. Таблиця 6.3 демонструє звідні дані, присвячені цьому питанню.

Серед усіх 8 пацієнтів іпсилатеральні метастази спостерігалися в 2 випадках, контралатеральні - в 4, а білатеральні - в 2. Синхронні адренальні метастази були виявлені тільки у 3 хворих, в інших спостереженнях метастази виникали через різні проміжки часу після операції. У одного з наших пацієнтів мала місце у край рідкісна клінічна ситуація - синхронні метастази НКР в обидві надниркові залози з синхронним поширенням у венозну систему. Цікаво, що ниркова пухлина не мала ознак

внутрішньовенозної інвазії. У літературі раніше не було представлено подібних повідомлень.

Таблиця 6.3

**Клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів НКР**

Автори	Сторона ураження	Синхронність
Pereverzev AS, 1990 [162]	білатеральні mts з одним тромбом	синхронний
von Knobloch R, 2000[160]	контралатеральний	метахронний
Rosenblatt G.S., 2009[163]	Іпсилатеральний	синхронний
Ploumidis A 2015 [164]	контралатеральний	метахронний
Piotrowicz 2015[161]	контралатеральний	метахронний
Власне спостереження №1	білатеральні mts і білатеральні тромби	синхронні
Власне спостереження №2	іпсилатеральний	метахронний

Як часто адренальні метастази інших видів раку проникають у венозну систему? Аналіз літературних даних продемонстрував 27 спостережень цього феномену при різних пухлинах (табл.6.4). Велика половина цих клінічних випадків (55,6% - 15 пацієнтів) відносилася до гепатоцелюлярного раку, які в основному були описані японськими авторами.

Представлені дані свідчать про те, що поширення адренальних метастазів НКР у просвіт великих венозних судин не рідкість і посідає друге за частотою місце після гепатоцелюлярного раку. Але через невелику кількість спостережень ми не можемо розглядати цей феномен, як прояв тропності цього виду раку до внутрішньовенозного проникнення.

Хірургічне лікування нирково-клітинного раку з метастазами в обидві надниркові залози є складним завданням, оскільки у більшості випадків вимагає виконання білатеральної адреналектомії і подальшої замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами.

**Клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів різних видів пухлин**

№	Автори	К-ть пацієнтів	
1	Takada K., 1989[177]	1	Гепатоцелюлярний рак
2	SSakamoto Y 1999[178]	3	Гепатоцелюлярний рак
3	Morimoto T.,1999[179]	1	Гепатоцелюлярний рак
4	SShimahara Y.,1999[180]	1	Гепатоцелюлярний рак
5	Momoi HMomoi H.,2002[181]	7	Гепатоцелюлярний рак
6	Lucon M.A., 2004 (літературні дані до 2004 року)[167]	6	Рак миски Пухлина Вільмса Рак легенів Рак щитовидної залози
7	Paparel P., 2004[182]	1	Рак щитовидної залози
8	Ben Abid S, 2005[183]	1	Гепатоцелюлярний рак
9	Fernández Sarabia MT., 2008[184]	1	Рак молочної залози
10	Wakayama K, 2013[185]	1	Гепатоцелюлярний рак
11	Tokue H., 2014[186]	1 - синхронний	Рак яєчника
12	Yang ST, 2014[187]	1	Лейоміосаркома матки
13	Filippi L, 2014[188]	1	Рак легені
14	Vishnevskii AV, 2015[189]	1	Колоректальний рак

У одного з наших пацієнтів з двобічними адренальними метастазами ця проблема була значно складніша, оскільки правобічна пухлина синхронно поширювалася у нижню порожнисту вену, а лівобічна - у ліву адренальну вену. Ми прийняли рішення про виконання білатеральної адреналектомії з тромбектоміями в один етап, оскільки загальний стан пацієнта був стабільним, а нефректомія пройшла без ускладнень. Необхідно відмітити, що видалення пухлинних тромбів при новоутвореннях надниркових залоз має деякі особливості. По-перше, при правобічних метастазах пухлина легко поширюється через адренальну вену в ретропечінковий сегмент і більш "високі" відділи нижньої порожнистої вени. Ця обставина у більшості випадків вимагає виконання мобілізації печінки з контролем

супрадіафрагмальної частини нижньої порожнистої вени або використання кардіопульмонарного шунтування. По-друге, при лівобічних метастазах пухлинний тромб може проникати не лише в ліву адренальну, але і в ліву ниркову вену. Тому для збереження лівої нирки може знадобитися резекція і складна васкулярна реконструкція ниркової вени.

Вважається, що для підтримки адекватної адrenalної функції необхідно 10% об'єму тканини надниркової залози. Тому останніми роками при пухлинах надниркових залоз активне поширення отримали органохберігаючі операції. Але треба враховувати, що їх виконання можливо далеко не завжди. Воно залежить від розмірів об'ємного утворення, його локалізації, кількості решти адrenalної тканини, а також від ступеня збереження судин надниркової залози після резекції. У нашому клінічному спостереженні виконати огранозберігаючу операцію не вдалося ні з правого, ні з лівого боку, оскільки пухлини замістили велику частину надниркових залоз і поширювалися в основні адrenalні вени.

Хоча сучасна замісна терапія глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами є ефективною і безпечною, у пацієнтів з хворобою Аддісона через білатеральну адrenalектомію можуть відзначатися ознаки гострої адrenalної недостатності в різних стресових ситуаціях. До того ж, ці пацієнти у більшості випадків страждають від побічних ефектів стероїдної терапії, таких як гастрит, гіпертензія і гіпокаліємія.

Ще одним важливим питанням є можливість проведення таргетної терапії на тлі ятрогенної хвороби Аддісона. У нашого пацієнта після нефректомії з білатеральною адrenalектомією було проведено лікування пазопанибом через з навність легеневих метастазів. При цьому ми не виявили значних побічних ефектів, а замісна гормональна терапія не вимагала будь-якої корекції.

Ми представили два клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адrenalних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них уперше у світовій літературі описує синхронне внутрішньовенозне

поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Хоча ці спостереження є екстремально рідкісними, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах в надниркові залози. За частотою цей феномен НКР посідає друге місце після гепатоцелюлярного раку. Органозберігаюча хірургічна тактика у цих пацієнтів не можлива. Таргетна терапія на тлі замісної гормональної терапії не супроводжувалася збільшенням числа побічних ефектів або посиленням адренальної недостатності у пацієнта після видалення обох надниркових залоз.

### 6.3. Хірургія метакронних адренальних метастазів НКР

Група метакронного метастазування була представлена 6 пацієнтами. У 4 випадках вони були контралатеральними, в 2 іпсилатеральними. Основні характеристики пацієнтів і пухлин представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

#### Основні характеристики пацієнтів і пухлин

	Пацієнт 1	Пацієнт 2	Пацієнт 3	Пацієнт 4	Пацієнт 5	Пацієнт 6
Локалізація	КЛ	КЛ	КЛ	КЛ	ІЛ	ІЛ
Пол	М	М	Ж	М	М	Ж
Вік	68	62	75	59	60	72
ECOG статус	1	0	1	0	0	0
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	23,6	22,8	28,4	28,8	24,6	26,2
Сторона пухлини нирки	Ліва	Ліва	Права	Ліва	Ліва	Права
Розмір пухлини нирки, см	9,8	6,5	6,0	8,0	6,5	12
Тотальне заміщення нирки	+	+	-	-	-	-
Інвазія в жир	+	-	-	-	+	-
Інвазія у вену	-	+	-	+	-	-
Симптоми	Гематурія	Схуднення	Схуднення	Гематурія	Слабкість	Гематурія
Період появи MTS, мес	14	28	12	26	6	6

КЛ - контралатеральна локалізація, ІЛ - іпсилатеральна локалізація.

У цій групі переважали чоловіки в співвідношенні 2:1. Середній вік хворих складав  $66 \pm 6,7$  років. ECOG статус 1 відзначався тільки у 2 пацієнтів, у інших 4 він був оцінений 0. Індекс маси тіла у них в середньому досягав  $25,7 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup>. У вибірці переважали лівобічні пухлини (4/66,7% з 6). Розміри ниркових пухлин варіювали від 60 мм до 120 мм і складали в середньому  $82,2 \pm 22,9$  мм.

Тотальне заміщення нирки новоутворенням було зафіксоване в 2 (33,3%) випадках, інвазія в паранефральний або синусний жир в 2 (33,3%) спостереженнях, проникнення в просвіт ниркової і нижньої порожнистої вени також спостерігалось у 2 (33,3%) пацієнтів. Усі хворі демонстрували симптоми, найбільш частою з яких була гематурія (50%).

Розміри адренальних метастазів в середньому складали  $32,8 \pm 11,3$  мм. Інтервал між первинною операцією і виникненням метакронного адренального метастаза варіював від 6 до 28 місяців і в середньому не перевищував  $17,3 \pm 8,5$  місяців. Імперативні показання до використання адреналзберігаючої хірургії були у 2 пацієнтів (єдина надниркова залоза після контралатеральної адреналектомії). У однієї пацієнтки було виявлено поширення метастатичної пухлини в просвіт нижньої порожнистої вени через праву адренальну вену. Період спостереження за хворими в середньому складав  $27,6 \pm 9,9$  місяців.

Характеристика периопераційних особливостей і ускладнень демонструє таблиця 6.6.

У 4 пацієнтів в якості первинної операції виконувалися нефректомії, під час яких надниркова залоза була видалена в 2 спостереженнях. У інших хворих іпсилатеральна надниркова залоза зберігалася. У двох випадках первинна операція на нирці являлася органозберігаючої. Метакронні адренальні метастази з контралатерального боку видалялися за допомогою адреналзберігаючої техніки в усіх 4 випадках, включаючи пацієнтів з єдиною наднирковою залозою.

**Характеристика периопераційних особливостей і ускладнень**

	Пацієнт 1	Пацієнт 2	Пацієнт 3	Пацієнт 4	Пацієнт 5	Пацієнт 6
Адреналзберігаюча операція	+	+	+	+		
Адреналектомія					+	+
Єдина надниркова залоза	+	+				
Резекція надниркової залози		+				
Енуклеація адренальної пухлини	+		+	+		
Час операції, хв	200	160	180	180	300	280
Крововтрата	900	800	500	600	3500	1100
Криз Аддісонової хвороби	+	-	-	-	-	-

Адренальна резекція серед них використовувалася в одному спостереженні, тоді як енуклеація пухлини - в 3. У 2 хворих з іпсилатеральними метахронними метастазами були виконані адреналектомії.

Середній час хірургічного втручання складав  $216,7 \pm 58,5$  хвилин, а середня крововтрата досягала  $1233,3 \pm 280,6$  мл. Об'єм крововтрати був значно вищий при операціях із приводу іпсилатеральних метастазів ( $2300 \pm 1697,1$  мл у порівнянні з  $700 \pm 182,6$  мл ( $p < 0,05$ )). Інтраопераційні ускладнення мали місце в 2 (33,3%) з 6 випадків. У 1 пацієнта з єдиною наднирковою залозою відзначалося ушкодження основної вени правої надниркової залози, що призвело до зморщування залишку надниркової залози через 6 місяців після операції і до розвитку Аддісонової хвороби. Ще у одного хворого мала місце масивна інтраопераційна кровотеча, що призвело до смерті в ранньому післяопераційному періоді. В якості демонстрації складності видалення іпсилатеральних адренальних метастазів і серйозних ускладнень цього хірургічного втручання приводимо наступне клінічне спостереження.

Пацієнт О., 60 років, поступив в клініку у зв'язку з наявністю об'ємного утворення в правій наднирковій залозі. Пред'являє скарги на болі в правій

половині живота і грудної клітки. Страждає ішемічною хворобою серця, хронічною серцевою недостатністю (СН 2а). П'ять років тому переніс аортокоронарне шунтування. З анамнезу відомо, що два роки тому в одному з урологічних стаціонарів України хворому була виконана резекція правої нирки із приводу НКР T1bN0M0 без будь-яких втручань на правій наднирковій залозі. Надалі, через 8 місяців, при КТ виявлено об'ємне утворення правої надниркової залози розмірами 18 мм, при цьому локального рецидиву пухлини в залишку нирці виявлено не було. У зв'язку з підозрою на метакронний іпсилатеральний метастаз НКР у праву надниркову залозу пацієнт був узятий в операційну для виконання адреналектомії з тораколюмботомического доступу у XI міжреберному просторі. При виділенні нирки з потужних рубцевих зрощень із зусиллям верхній полюс правої нирки. Виявлено, що надниркова залоза повністю оточена рубцевою тканиною й інтимно спаяна з правою долею печінки і нижньою порожнистою веною. Відмічена сильна кровотеча з пошкодженої печінки. Пухлина надниркової залози видалена, частина надниркової залози залишена. Виконаний гемостаз шляхом прошивки зони надниркової залози і печінкової рани. Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. При гістологічному дослідженні виявлений метастаз НКР у надниркову залозу.

Подальше спостереження виявило рецидив пухлини в проєкції правої надниркової залози через 6 місяців після повторної операції розмірами 20 мм. Інших віддалених метастазів виявлено не було. Пацієнт отримував таргетну терапію інгібіторами тирозинкінази (сунитиниб, акситиниб) упродовж подальших 10 місяців, проте відмічено збільшення розмірів адренального новоутворення до 35 мм. При цьому у хворого спостерігалися токсичні ефекти таргетної терапії у вигляді посилення артеріальної гіпертонії і серцевої недостатності, а також зменшення рівня лейкоцитів крові.

У зв'язку з наявністю ізольованого рецидивного метастаза в праву надниркову залозу, відсутності ефекту від лікування тирозинкіназними інгібіторами і побічними ефектами цієї терапії прийнято рішення про

хірургічне видалення пухлини. Пацієнтові виконана лапаротомія доступом «шеврон». Мобілізований печінковий кут товстої кишки, дванадцятипала кишка мобілізована за Кохером. Права нирка, супраренальний відділ нижньої порожнистої вени і судини правої нирки оточені потужною рубцевою тканиною (Рис.6.9).

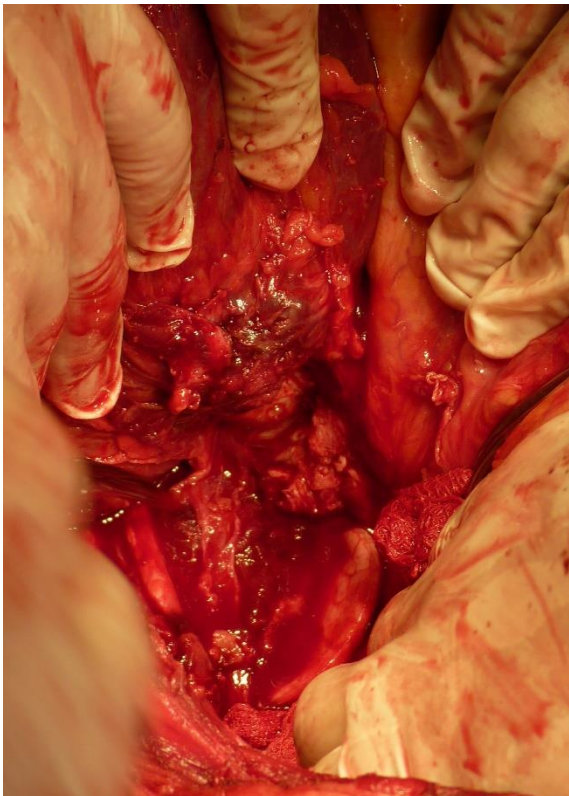


Рис.6.9. Інтраопераційне фото демонструє важкий рубцевий процес в зоні метакронного іпсилатерального метастаза, розташованого між печінкою, ниркою і нижньою порожнистою веною.

При виділенні підпечінкового сегменту НПВ сталося його ушкодження із сильною кровотечею (лінійний дефект завдовжки близько 30 мм). При спробі накладення судинного затиску на порожнисту вену відмічена травма правої ниркової вени. Дефекти судин здавлені пальцями. Лінійний розрив НПВ ушитий на тлі активної евакуації крові відсмоктуванням. Об'єм крововтрати на цьому етапі склав близько 2,5 л. Незважаючи на гемотрансфузію і введення адреноміметиків відмічено різке зниження артеріального тиску до 60 мм.рт.ст. Після стабілізації стану хворого виконана

правобічна нефректомія через великий об'єм судинної травми і нестабільною гемодинамікою.

Надалі мобілізована права частка печінки для доступу до метастатичного вогнища. Печінка ротована медіально. Після цього вдалося ідентифікувати рецидивний пухлинний вузол розмірами близько 35 мм, який проникав у печінкову паренхіму і був інтимно спаяний з ретропечінковим відділом нижньої порожнистої вени (Рис.6.10).

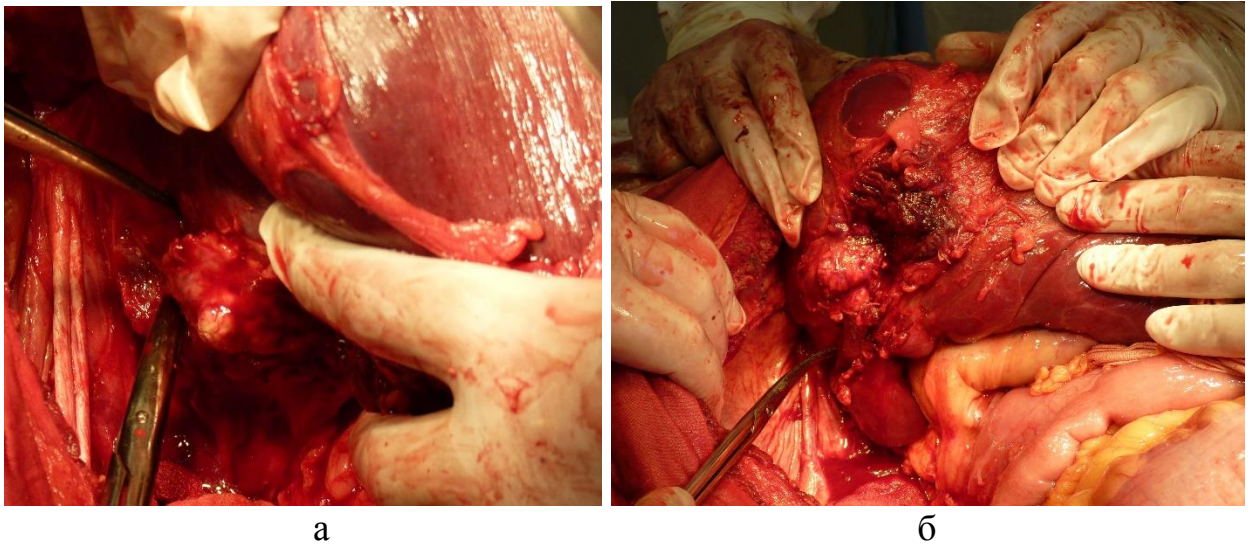


Рис.6.10. Інтраопераційні фото: а) ідентифікація меж метастаза при мобілізації правої частки печінки; б) печінка повністю ротована і зміщена ліворуч. Візуалізується інвазія пухлинного вузла в тканину печінки, а також в стінку ретропечінкового відділу нижньої порожнистої вени.

Гемодинамічні показники пацієнта залишалися відносно стабільними на тлі помірних доз адреноміметиків. У зв'язку з цим прийнято рішення про продовження оперативного втручання. Метастаз посічений в межах здорових тканин разом з частиною печінкової паренхіми. При цьому виконана латеральна резекція НПВ (Рис.6.11). Об'єм кровотечі на цьому етапі склав 1000 мл. Зона резекції печінки ушита викриловими швами, рана НПВ прошита проленом 4-0. До кінця операції відмічено зниження артеріального тиску, незважаючи на збільшення доз адреноміметиків і тривалу трансфузію великих кількостей еритроцитарної маси і плазми крові. У хворого зафіксована кардіальна аритмія. Стан пацієнта вдалося стабілізувати. Після ушивання операційної рани він переведений до палати інтенсивної терапії.

Проте, впродовж подальшої доби його загальний стан прогресивно погіршувався, незважаючи на проведення інтенсивної терапії. Пацієнт помер через добу після операції через серцеву декомпенсацію.

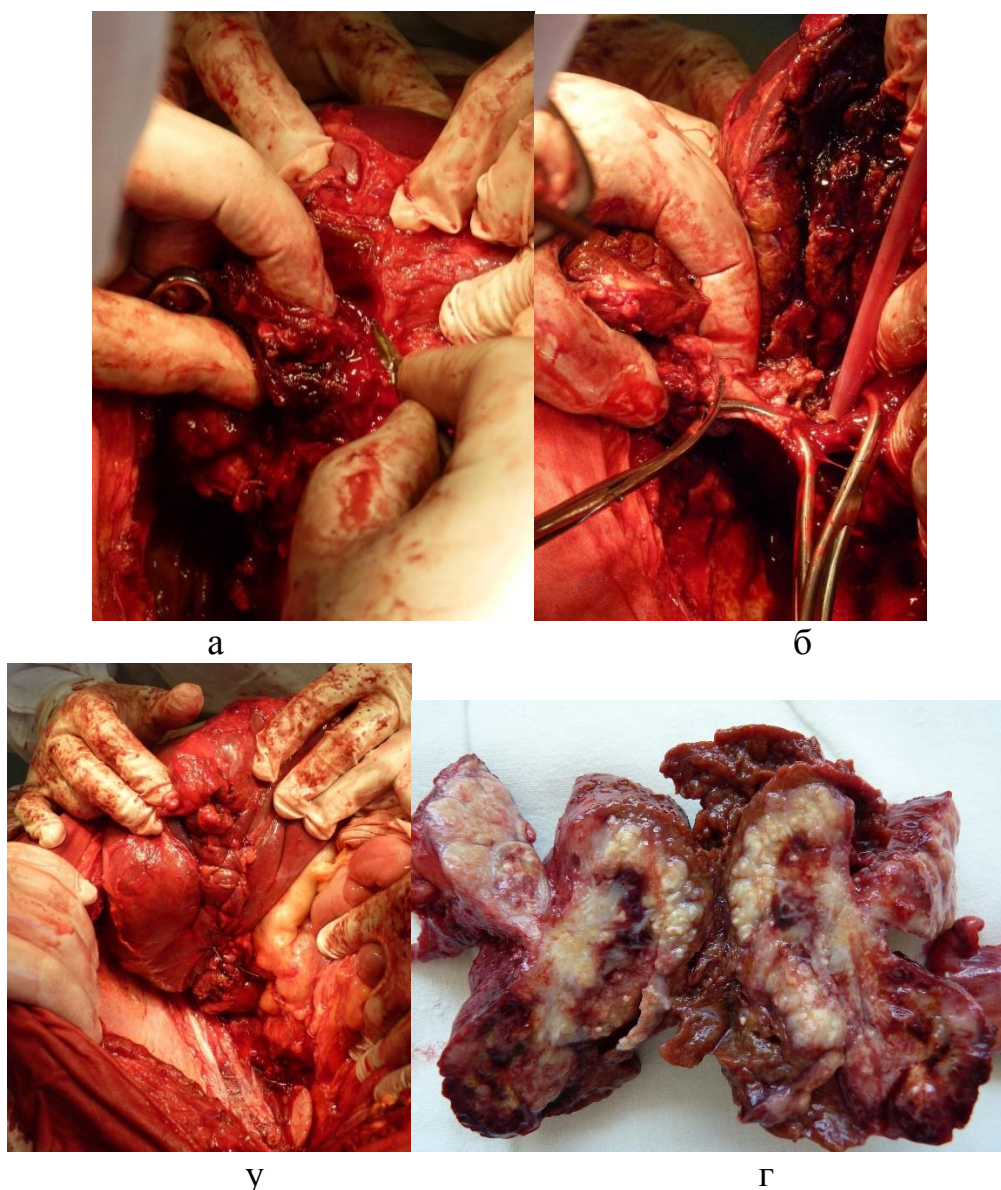


Рис.6.11. Інтраопераційні фото: а) виконання резекції печінки; б) латеральна резекція ретропечінкового відділу нижньої порожнистої вени; в) вана правої долі печінки і нижньої порожнистої вени ушиті; г) мМакропрепарат розітнутого метастатичного вузла.

Це клінічне спостереження демонструє велику хірургічну складність видалення іпсилатеральних метакронних метастазів раку нирки в надниркову залозу. У цій ситуації хірург стикається з необхідністю виконання вторинної операції в одній анатомічній зоні, що значно ускладнює хід хірургічного втручання за рахунок наявності потужних рубцевих зрощень. Ця обставина у свою чергу повертає до розвитку важких інтраопераційних геморагічних ускладнень і використання складних технічних прийомів (класична або piggy - back мобілізація печінки, доступ до супрапечінкової НПВ з боку черевної порожнини, мобілізація підшлункової залози разом з шлунком і селезінкою).

Аналізуючи представлений досвід лікування пацієнтів з метакронними адренальними метастазами нирково-клітинного раку, необхідно відмітити, що в нашій роботі частіше зустрічалися контралатеральні метастатичні вогнища в порівнянні з іпсилатеральними (співвідношення 2:1). При цьому переважали лівобічні метастази (співвідношення 2:1). Первинні ниркові пухлини у цих пацієнтів мали великі розміри (в середньому  $82,2 \pm 22,9$  мм) і часто демонстрували ознаки інвазивного росту (66,7%).

Розміри метакронних адренальних метастазів були відносно невеликими ( $32,8 \pm 11,3$  мм). Цей параметр достовірно не відрізнявся в підгрупах іпси- і контралатерального ураження ( $p > 0,05$ ). Інтервал між первинною операцією і виникненням метакронного адренального метастаза в середньому складав  $17,3 \pm 8,5$  місяців. У групі контралатеральних метастазів цей період в середньому був значно довше ( $20 \pm 8,2$  місяців в порівнянні з 6 місяцями;  $p < 0,045$ ).

Імперативні показання до використання адреналзберігаючої хірургії були у 2 (33,3%) з 6 пацієнтів у зв'язку з наявністю єдиної надниркової залози після контралатеральної адреналектомії. Проте адреналзберігаючі операції були виконані в усіх 4 спостереженнях контралатерального метастазування через відсутність упевненості у функціональному збереженні надниркової залози з боку первинної операції. Провідною хірургічною технікою при

збереженні надниркової залози була енуклеація пухлини, яку вдалося виконати в 3 (75%) з 4 спостережень.

У пацієнтів з іпсилатеральними метакронними метастазами були проведені адреналектомії. Ці операції супроводжуються значними хірургічними труднощами і ускладненнями, що робить їх набагато складнішими, ніж хірургія контралатеральних метастазів. Масивний рубцевий процес в заочеревинному просторі істотно утрудняє ідентифікацію і виділення метастатичного вогнища. Це зазвичай призводить до травми навколишніх органів і розташованих рядом судин (печінка, селезінка, нижня порожниста вена або аорта), а також до розвитку кровотеч, які дуже складно контролювати. Усі вищеперелічені обставини змушують хірурга до використання мобілізації печінки і нижньої порожнистої вени при правосторонньому ураженні або до великої мобілізації селезінки з підшлунковою залозою і шлунком.

У нашому дослідженні середня крововтрата досягала  $1233,3 \pm 280,6$  мл. Об'єм крововтрати був значно вищий при операціях із приводу іпсилатеральних метастазів ( $2300 \pm 1697,1$  мл у порівнянні з  $700 \pm 182,6$  мл ( $p < 0,05$ )). У одного пацієнта з іпсилатеральним ураженням відзначалася кровотеча об'ємом 3500 мл, що привело до серцевої недостатності й загибелі в ранньому післяопераційному періоді.

Значне післяопераційне ускладнення були зафіксовано ще у одного хворого з єдиною наднирковою залозою, у якого при видаленні адренальної пухлини сталося ушкодження основної вени надниркової залози. Надалі у пацієнта виникло зморщування залишку надниркової залози і розвинулася адренальна недостатність. У другого хворого з резекцією єдиної надниркової залози адренальна функція залишалася стабільною і не вимагала замісної терапії.

Аналіз виживаності 5 пацієнтів з метакронними адренальними вогнищами показав, що інші віддалені метастази були ідентифіковані у 4 (80%) з них в середньому через  $21,5 \pm 7,5$  місяців. До моменту закінчення

дослідження 3 пацієнти померли від раку в середньому через  $33,3 \pm 7,0$  місяців від дати оперативного втручання і через  $14,7 \pm 1,2$  місяців від моменту виявлення метастазів. Один хворий живий з метастазами упродовж 48 місяців. Ще один пацієнт живий без прогресії пухлини впродовж 24 місяців.

Показники виживаності пацієнтів з метакронними метастазами були схожими з такими у хворих з групи синхронних іпсилатеральних метастазів і перевищували загальну і вільну від прогресії виживаність у пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами. Проте ці відмінності не були статистично достовірними.

### **Висновок**

У нашому дослідженні була продемонстрована здійсненність і безпека (середній об'єм крововтрати  $800 \pm 81,6$  мл, відсутність ускладнень за градацією Clavien-Dindo  $\geq$  III) одномоментного хірургічного підходу у пацієнтів із ізольованими синхронними метастазами в обидві надниркові залози. Збереження надниркової залози (20% і 30% від об'єму початкової адренальної тканини) з одного боку вдалося виконати в 50% випадків, тоді як у інших хворих використовувалася білатеральна адреналектомія із замісною гормональною терапією. В одному із спостережень сталося зморщування залишку надниркової залози. У 75% пацієнтів у пізньому післяопераційному періоді спостерігався криз хвороби Аддісона, що в одному випадку привело до летального результату. Прогноз виживаності для цих пацієнтів переважно несприятливий (3-річна загальна виживаність - 25%). Ми не виявили значного негативного впливу різних препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії.

Було представлено два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них уперше у світовій літературі описує синхронне внутрішньовенозне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Хоча ці спостереження є екстремально рідкісними, необхідно враховувати

можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах в надниркові залози. За частотою цей феномен НКР посідає друге місце після гепатоцелюлярного раку.

Серед метакронних метастазів відзначається переважання контралатеральних форм. Інтервал між первинною операцією і виникненням метакронного адренального метастаза в середньому дорівнював  $17,3 \pm 8,5$  місяців. У групі контралатеральних метастазів цей період в середньому був значно довше ( $20 \pm 8,2$  місяців в порівнянні з 6 місяцями;  $p < 0,045$ ). Видалення іпсилатеральних форм супроводжується значними хірургічними труднощами і ускладненнями, що робить ці операції складнішими, ніж хірургія контралатеральних метастазів. При загальній середній крововтраті  $1233,3 \pm 280,6$  мл цей показник був значно вищий у групі іпсилатеральних метакронних метастазів ( $2300 \pm 1697,1$  мл в порівнянні з  $700 \pm 182,6$  мл ( $p < 0,05$ )).

*Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових статтях:*

1. Баларабе У., Щукин Д.В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6(2): 58–65.
2. Баларабе У, Щукин Д. В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р. 2020; 24(3):242-243.

## Розділ 7

### АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДРЕНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ НКР

Адренальні метастази нирково-клітинного раку є великою і багатогранною проблемою, яку можна розділити на декілька підрозділів або питань:

- 1) У яких ситуаціях у пацієнтів із НКР потрібна іпсилатеральна адреналектомія?
- 2) У яких пацієнтів із НКР слід видаляти незмінену за даними МДКТ іпсилатеральну надниркову залозу?
- 3) Чи можливе використання адреналізберігаючої хірургії у пацієнтів із НКР і синхронними утвореннями в іпсилатеральній наднирковій залозі?
- 4) Яка тактика у пацієнтів, у яких є НКР та ізольовані синхронні метастази в надниркових залозах?
- 5) Наскільки безпечним є проведення таргетної терапії тирозинкіназними інгібіторами і інгібіторами mTOR у пацієнтів після видалення обох надниркових залоз?

1. Проблема адренальних метастазів і необхідність рутинного проведення іпсилатеральної адреналектомії при радикальній нефректомії у пацієнтів з нирково-клітинним раком активно дискутується впродовж останніх 50 років. Проте, незважаючи на активне вивчення цієї патології, залишається безліч питань, які вимагають подальших досліджень.

Сучасні дослідження показують, що сфера іпсилатерального адренального ураження, зазвичай, не перевищує 3%. За нашими даними цей показник знаходиться в межах 1,3% (у групі органозберігаючої хірургії - 0,2%, тоді як в групі радикальної нефректомії - 2,2%). Вивчення частоти контралатеральних метастазів продемонструвало, що вона складає близько 1%. Інформація про ізольовані білатеральні метастази НКР обмежена

приблизно двома десятками повідомлень. Тому до справжнього моменту фактично усі дослідження і дані метааналізу літератури говорять про те, що іпсилатеральна адреналектомія показана тільки при прямому поширенні пухлини нирки на надниркову залозу або за наявності в адренальній залозі об'ємних утворень. У нашому дослідженні показанням до видалення іпсилатерального надниркової залози, окрім вищеперелічених ситуацій, також була травма надниркової залози під час виділення нирки або нефректомії.

Таким чином, іпсилатеральна адреналектомія являється абсолютно показаною при прямому поширенні пухлини нирки на надниркову залозу, за наявності в адренальній залозі об'ємних утворень і при значній травмі надниркової залози при виконанні хірургічного посібника на нирці.

2. Сучасні погляди на радикальну хірургію нирково-клітинного раку включають збереження іпсилатеральної надниркової залози, якщо вона не змінена. Проте, у певної частини пацієнтів є вірогідність виникнення метакронних адренальних метастазів. У нашій роботі прогностичне значення щодо адренальних метастазів у пацієнтів з нирково-клітинним раком продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенне поширення ниркової пухлини. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. На наш погляд, роль внутрішньовенної інвазії раку пояснюється можливістю ретроградного проникнення пухлинних клітин через адренальні вени безпосередньо в тканину надниркової залози. Подібні умови легко виникають при проростанні раку в просвіт лівої ниркової вени з повною блокадою відтоку крові через ліву адренальну вену або при масивних пухлинних тромбах супраренального відділу нижньої порожнистої вени з блокадою кровотоку у вені правої надниркової залози. З іншого боку, внутрішньовенне проникнення пухлини у більшості випадків призводить до формування нових шляхів відтоку венозної крові з нирки через безліч дрібних вен заочеревинної клітковини, що може бути одним з шляхів гематогенного метастазування,

зокрема в іпсилатеральну надниркову залозу. Тому ми вважаємо іпсилатеральну адреналектомію абсолютно показаною у пацієнтів як з правосторонніми, так і з лівобічними пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену.

3. Нині адреналзберігаюча хірургія є допустимою лікувальною опцією у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, проте лише в ситуаціях, коли є підозра на наявність доброякісного новоутворення. У літературних джерелах є лише поодинокі повідомлення про використання цього хірургічного підходу за імперативними показаннями у пацієнтів з адренальними метастазами. У нашій роботі було проаналізовано 8 пацієнтів з адренальними метастазами НКР і 8 хворих з адренальними аденомами, яким була проведена резекція надниркової залози. У 5 (31,3%) з них мали місце імперативні показання до збереження надниркової залози.

На наш погляд виконання адреналзберігаючої хірургії можливе лише в ситуаціях пухлин, які можна видалити найлегше. Ми розробили шкалу складності виконання адреналзберігаючої хірургії при пухлинах надниркової залози (VSLP), яка включає такі чинники, як відношення пухлини до основної адренальної вени, розміри і локалізацію новоутворення, а також кількість паренхіми в залишку надниркової залози після резекції. При цьому до легких у виконанні втручань ми віднесли наступні клінічні ситуації: параметр V - 0 балів (пухлина локалізується периферично і не має ризику ушкодження основної адренальної вени); параметр S - L - 0 балів (пухлина розмірами до 3 см з периферичною локалізацією або пухлини розмірами від 1,5 см до 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією); параметр P - 0 балів (об'єм паренхіми в залишку надниркової залози після органозберігаючої хірургії більше 50%).

У клінічній практиці найбільш легкими у видаленні слід вважати новоутворення надниркової залози розмірами до 2,0 см з периферичною локалізацією, розташовані на віддалі від основної адренальної вени, при

цьому вірогідний об'єм паренхіми адренальної залози, що залишається, перевищує 50%.

Онкологічні результати подібних операцій ще дуже складно оцінити об'єктивно, у зв'язку з невеликим досвідом цієї хірургії. Проте, наш досвід демонструє високий рівень локального рецидиву злоякісних новоутворень в наднирковій залозі після резекції. Тому ми вважаємо небезпечним розширення показань до органозберігаючих операцій на наднирковій залозі у пацієнтів з НКР і виправдовуємо таку хірургічну тактику тільки у пацієнтів з імперативними показаннями до збереження надниркової залози.

4. Ізольовані білатеральні адренальні метастази є рідкісною патологією. Вони можуть бути синхронними і метакронними. Сумарний досвід хірургічного лікування синхронних метастазів НКР в обидві надниркові залози дуже невеликі. Клінічні ситуації у цих пацієнтів у більшості випадків є дуже складними, як відносно хірургічної тактики, вибору техніки оперативного втручання, так і з точки зору післяопераційної курації даних хворих. Ми описали 4 хворих із ізольованими білатеральними метастазами НКР в надниркові залози. Першим питанням, яке виникає при плануванні нефректомії у цих пацієнтів, є можливість симультантного втручання на обох надниркових залозах. Ми вважаємо, що на це рішення впливають три основні чинники: розміри і місцеве поширення ниркової пухлини, розміри і особливості місцевого поширення адренальних метастазів, а також загальний стан пацієнта. Якщо у хворого є масивна ниркова пухлина з ознаками проростання в паранефральну клітковину, з інвазією в печінку, в стінку або в просвіт нижньої порожнистої вени, то передусім необхідно орієнтуватися на об'єм хірургічної травми і крововтрати при видаленні нирки. Значна крововтрата з розвитком гемодинамічної нестабільності представляє серйозне обмеження для симультантної операції на контралатеральному наднирковій залозі, особливо при необхідності виконання адреналектомії. Головними потенційними проблемами одноетапного хірургічного підходу є висока вірогідність післяопераційних ускладнень на тлі надниркової

залозистої недостатності. Проте, останніми роками у зв'язку з удосконаленням хірургічної техніки і методів ендокринної терапії все частіше використовується синхронні хірургічні втручання на обох надниркових залозах.

У більшості пацієнтів із синхронними метастазами НКР в обидві надниркові залози адренальні пухлини мають досить великі розміри. Ця обставина зазвичай змушує до проведення білатеральної адреналектомії. Розміри адренальних метастазів у 4 наших пацієнтів в середньому дорівнювали  $38,5 \pm 11,9$  мм (від 24 до 56 мм).

Прагнення уникнути адреналопривного стану і ускладнень, пов'язаних з ним, привело до розвитку органозберігаючої хірургії при видаленні адренальних метастазів. Збереження навіть 1/10 частин єдиної надниркової залози може підтримувати достатню адренальну функцію і дозволити пацієнтові не використати замісну терапію. Серед 4 наших пацієнтів збереження однієї з надниркових залоз вдалося виконати в двох випадках, тоді як білатеральна адреналектомія була використана в інших двох спостереженнях. Об'єм решти адренальної тканини після резекції складав 30% і 20%, проте у одного з цих хворих надалі розвинулася адренальна недостатність. Таким чином ятрогенна хвороба Аддісона мала місце в післяопераційному періоді у 3 з 4 хворих. Адренальний криз був зафіксований у всіх з них, незважаючи на замісну терапію і навчання. Одна з пацієнток загинула внаслідок цього ускладнення.

Таким чином ми вважаємо, що у пацієнтів з ізольованими білатеральними адренальними метастазами НКР пріоритетним є одномоментне втручання на обох надниркових залозах. Білатеральна адреналектомія призводить до кризу Аддісонової хвороби навіть на тлі замісної гормональної терапії, тому у цієї групи пацієнтів можливе використання адреналзберігаючої хірургії.

5. Ще одним важливим питанням, яке виникає при курації хворих з двосторонніми адренальними метастазами НКР, є можливість проведення

таргетної терапії на тлі ятрогенної хвороби Аддісона. Серед наших 4 хворих в післяопераційному періоді таргетна терапія використовувалася в 3 випадках. У 1 з цих пацієнтів були видалені обидві надниркові залози, у 1 була надниркова недостатність після адреналектомії з одного боку і резекції другої надниркової залози, ще у 1 відзначалася нормальна адренальна функція після виконання адреналектомії і резекції другої надниркової залози. У двох з них використовувалося послідовне призначення пазопаниба, еверолимуса і сунитиниба. У одному спостереженні послідовно призначали пазопаниб і акситиниб. Ми не виявили значного негативного впливу різних препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії. Остання не вимагала будь-якої корекції під час прийому як тирозинкіназних інгібіторів, так і інгібітору mTOR. Хоча у двох з цих пацієнтів в післяопераційному періоді відзначався адреналовий криз, вони не були пов'язані з прийомом цих препаратів, оскільки виникали в періоди між курсами таргетної терапії і пояснювалися або нерегулярним прийомом глюкокортикоїдів, або впливом стресових ситуацій.

Таким чином ми вважаємо, що у пацієнтів після білатеральної адреналектомії можливе проведення системної терапії тирозинкіназними інгібіторами і інгібіторами mTOR.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема адренальних метастазів і необхідність рутинного проведення іпсилатеральної адреналектомії при радикальній нефректомії у пацієнтів з нирково-клітинним раком активно дискутується впродовж останніх 50 років. Проте, незважаючи на активне вивчення цієї патології, залишається безліч питань, які вимагають подальших досліджень.

Хоча необхідність іпсилатеральної адреналектомії при виконанні радикальної нефректомії нині оспорується більшістю дослідників, існує певна частина пацієнтів, яка може мати деякі переваги в онкологічних результатах при видаленні надниркових залоз. Проте, прогностичні чинники адrenalного метастазування вивчені ще недостатньо, що не дозволяє точно визначити показання до використання цієї онкологічної тактики. Нині ці параметри не досліджені у пацієнтів з НКР, які мають об'ємні утворення різного генезу в іпсилатеральній наднирковій залозі.

Треба враховувати вкрай погану виживаність хворих з адrenalними метастазами, яка становить в середньому 10-15 місяців. Тому вивчення параметрів виживаності у пацієнтів з різними видами метастазів в наднирковій залозі є важливим питанням цього розділу онкоурології.

Сучасна тенденція розширення показань до використання органосохраняючих втручань почала активно реалізовуватися в адrenalній хірургії. Можливість виконання резекції надниркових залоз при його метастатичному ураженні залишається дискутабельним питанням як з технічної, так і з онкологічної точки зору і, поза сумнівом, вимагає подальшого дослідження. Нині не існує шкали складності виконання адrenalзберігаючої хірургії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз. Цей факт говорить про необхідність розробки цього прогностичного інструменту.

Лікувальна тактика у пацієнтів з рідкісними формами адrenalних метастазів, зокрема з іпсилатеральними і контралатеральними метакронними або із синхронними білатеральними метастазами, а також з метастазами, які

мають макроскопічне внутрішньовенозне поширення, зазвичай, визначається індивідуально на підставі показників адренальної функції, стану хворого й параметрів інвазивності пухлини. Лікувальні рішення у цих пацієнтів не завжди бувають однозначними, оскільки у більшості випадків лікар стикається з дуже складними клінічними ситуаціями. До цього часу у світовій літературі є лише поодинокі повідомлення про хірургічне лікування адренальних метастазів нирково-клітинного раку з поширенням в ниркову або нижню порожнисту вену. Ця обставина свідчить про необхідність активного вивчення й систематизації інформації про цю рідкісну патологію, що сприятиме вдосконаленню лікувальної стратегії і поліпшенню онкологічних результатів.

Представлена робота присвячена підвищенню якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів. Для досягнення цієї мети було проведено декілька досліджень різних аспектів адренального метастазування у 118 пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком.

Перше дослідження включало вивчення загальної структури іпсилатеральної адренальної патології у пацієнтів, що оперуються з приводу нирково-клітинного раку. До нього увійшли 108 хворих. У них одночасно з операцією на нирці виконувалося синхронне хірургічне втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі (резекція або адреналектомія). Виконаний аналіз видів патології, яка була присутньою в цих клінічних ситуаціях, а також особливостей хірургічних втручань. Надалі з усієї вивченої вибірки виділені 12 пацієнтів із синхронними адренальними метастазами НКР і 59 хворих з адренальними аденомами. У порівняльному аспекті проаналізовані їх клініко-морфологічні особливості (за симптоматичною картиною, характеристикам основної ниркової пухлини і візуальним параметрам адренальних вогнищ).

У другій частині роботи оцінювалися онкологічні результати у різних пацієнтів з НКР і з метастазами в надниркову залозу. При цьому порівнювалися показники загальної та вільної від прогресії виживаності у 12 пацієнтів з синхронними іпсилатеральними метастазами, у 4 пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами, у 6 пацієнтів з метакронними метастазами і у 59 пацієнтів з адренальними аденомами.

До третьої частини дисертаційного дослідження увійшла порівняльна оцінка результатів органозберігаючої хірургії у 8 пацієнтів з адренальними метастазами і у 8 хворих з адренальними аденомами. При цьому емпіричним шляхом була створена оригінальна шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркової залози.

Четверта частина роботи присвячена вивченню клінічних особливостей рідкісних форм адренальних метастазів у 12 хворих (синхронні адренальні метастази (n=4), поширенням адренальних метастазів у венозне русло (n=2), метакронні контралатеральні метастази (n=6).

Аналіз адренальної патології з іпсилатерального боку у пацієнтів, що оперуються з приводу нирково-клітинного раку показав, що за період з січня 2010 по січень 2021 року в клініках КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В. І. Шаповала» оперативному лікуванню з приводу нирково-клітинного раку піддалися 2084 пацієнти. У 1116 (53,6%) випадках була виконана радикальна або циторедуктивна нефректомія, тоді як в 968 (46,4%) спостереженнях здійснювалася органосохраняючая хірургія. Серед 108 пацієнтів, яким одночасно з хірургією пухлини нирки виконувалося втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі, адренальна резекція була проведена в 12 (11,1%) спостереженнях. У інших 96 (88,9%) випадках виконана іпсилатеральна адреналектомія. Відносно особливостей ниркової хірургії серед усіх 108 пацієнтів треба відмітити, що радикальна нефректомія виконувалася в 98 (90,7%) спостереженнях, тоді як органозберігаюча хірургія - тільки в 10 (9,3%).

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у пацієнтів, що страждають нирково-клітинним раком і мають показання до адреналектомії, склала 25% (27 з 108 спостережень). По відношенню до усіх 2084 оперованих пацієнтів цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижчий - 0,2% (2 з 968 хворих), тоді як в групі радикальної або циторедуктивної нефрэктомії досягав 2,2% (25 з 1116 випадків).

Вивчення синхронних адренальних метастазів НКР показало, що для них характерні великі розміри ниркових пухлин (в середньому  $100,9 \pm 47,5$  мм). Ураження верхнього сегменту нирки зустрічається тільки у 25% пацієнтів, тоді як тотальне заміщення нирки пухлиною виявляється у 33,3% хворих. Середні розміри метастазів в наднирковій залозі складають  $21,8 \pm 11,2$  мм. У більшості випадків нирково-клітинний рак з ізольованими адренальними метастазами демонструє ознаки місцевого поширення (58,3%).

При порівняльному аналізі 12 хворих з іпсилатеральними адренальними метастазами і 59 пацієнтів із синхронними адренальними аденомами було продемонстровано, що розмір ниркових пухлин був трохи вищий у хворих з адренальними метастазами ( $100,9 \pm 47,5$  мм в порівнянні з  $82,2 \pm 8,6$  мм) ( $p > 0,1$ ). Відсоток пухлин верхнього полюса нирки в досліджених групах не відрізнявся ( $p > 0,717$ ). Тотальне заміщення нирки пухлиною частіше спостерігалось у пацієнтів з метастазами в надниркову залозу, проте прогностичного значення ця ознака не мала ( $p > 0,147$ ). Єдиним параметром, який зустрічався достовірно частіше у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням, було макроскопічне поширення пухлини нирки в ниркову або нижню порожнисту вену ( $p < 0,040$ ). Такий чинник, як інвазія раку в жирову клітковину не продемонструвала об'єктивних відмінностей в двох досліджених групах ( $p > 0,613$ ). Характеристики самих адренальних утворень (розміри або їх структура) не були об'єктивними прогностичними ознаками. Такі специфічні характеристики МСКТ зображень пухлин надниркових залоз, як гетерогенне

контрастне посилення і швидке вимивання контрасту в нашій ретроспективній роботі також не мали достовірного прогностичного значення ( $p > 0,182$  і  $p > 0,157$ ).

Аналізуючи отримані дані, необхідно відмітити обмеження нашого дослідження, які передусім включають невелику кількість вивчених випадків адренальних метастазів. Це пояснюється поліпшенням ситуації з діагностикою пухлин нирок, яка спостерігається упродовж останніх десяти років і поза сумнівом пов'язана з широким впровадженням в повсякденну клінічну практику мультиспіральної комп'ютерної томографії. Деякі несподіваними виявилися результати дослідження прогностичного значення різних параметрів ниркової пухлини в плані можливої наявності у пацієнта іпсилатеральних адренальних метастазів. Єдиною ознакою, яка мала достовірні статистичні характеристики, було макроскопічне внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення. На наш погляд це пояснюється можливістю ретроградного проникнення пухлинних клітин через адренальні вени безпосередньо в тканину надниркової залози. Подібні умови легко виникають при проростанні раку в просвіт лівої ниркової вени з повною блокадою відтоку крові через ліву адренальну вену або при масивних пухлинних тромбах супраренального відділу нижньої порожнистої вени з блокадою кровотоку у вені правої надниркової залози. З іншого боку, внутрішньовенозне проникнення пухлини у більшості випадків призводить до формування нових шляхів відтоку венозної крові з нирки через безліч дрібних вен заочеревинної клітковини, що може бути одним з шляхів гематогенного метастазування, зокрема в іпсилатеральну надниркову залозу. Тому ми вважаємо іпсилатеральну адреналектомію абсолютно показаною у пацієнтів як з право- так і з лівобічними пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену.

Оцінка результатів лікування базувалася на аналізі рівня і характеристик ускладнень, а також параметрів загальної і вільної від прогресії виживаності в усій групі, що включає пацієнтів із НКР і



значимими. Загальний рівень інтраопераційних ускладнень досягав 19,8% (n=16). Середня тривалість операції складала  $129,6 \pm 36,7$  хвилин і була трохи вища у пацієнтів з адренальними метастазами. Інтраопераційної летальності не було. Об'єм крововтрати у всіх пацієнтів не перевищував у середньому  $780 \pm 103,3$  мл, проте кровотечі об'ємом більше за один літр були зафіксовані в 16 (19,8%) випадках. У цих пацієнтів об'єм крововтрати варіював від 1200 до 3500 мл і в середньому складав  $1950 \pm 380,8$  мл. Кровотечі великого об'єму переважали в підгрупі метастатичного ураження. Гостра гіпотонія під час операції була зафіксована в 8 (9,9%) спостереженнях. У більшості випадків (7/87,5%) вона була пов'язана з кровотечею, у одного (12,5%) хворого відзначалася кардіальна аритмія. Хоча інтраопераційні ускладнення переважали в підгрупі адренальних метастазів, ці відмінності були статистично не достовірними.

Загальний рівень післяопераційних ускладнень в усій групі з 81 пацієнта з НКР і об'ємними утвореннями надниркових залоз складав 16,0% (n=13), а в підгрупі 22 адренальних метастазів досягав 31,8% (n=7). Градація ускладнень за Clavien - Dindo II мала місце тільки у одного хворого, тоді як інші ускладнення були важкими і відносилися до градацій  $\geq$  III (III - 1, IV - 3 і V - 1), що склало 27,3% (n=6). Виникнення ускладнень, пов'язаних безпосередньо з операцією, відзначалося переважно впродовж перших тижнів доби. Тоді, як проблеми з вираженою адренальною недостатністю фіксувалися через 14 або 25 діб після операції. Серед 8 пацієнтів тих, що перенесли адренальну резекцію ускладнення було виявлене тільки в одному (12,5%) випадку. До того ж воно не залежало від характеру операції.

При порівнянні підгруп метастазів і адренальних аденом було виявлено достовірне переважання числа ( $p < 0,021$ ) і тяжкості післяопераційних ускладнень у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Зокрема, ці відмінності були виразно виражені при оцінці ускладнень, що мають градацію за Clavien - Dindo  $\geq$  III ( $p < 0,015$ ). Ще одним ускладненням, яке частіше спостерігалось в підгрупі метастазів, була виражена гіпотонія, яка

вимагала переведення пацієнта у відділення інтенсивної терапії ( $p < 0,022$ ). Інший спектр післяопераційних ускладнень об'єктивно не відрізнявся в обох підгрупах.

Ми дослідили прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пухлини щодо розвитку ускладнень за допомогою аналізу частотним калькулятором. При цьому найбільші відмінності були зафіксовані тільки у пацієнтів з пухлинами розмірами більше 10 см, а також з інтраопераційною крововтратою більше 1,0 літра. Розміри адренальних метастазів, наявність інвазивних ознак пухлини нирки, а також тотальне ураження нирки не продемонстрували статистичного значення.

Порівняльний аналіз виживаності пацієнтів із адренальними метастазами і аденомами показав достовірно кращу загальну виживаність у пацієнтів із синхронними іпсилатеральними аденомами ( $p < 0,003$ ). Медіана виживаності без прогресії пухлини була на 13 місяців довше у пацієнтів з підгрупи адренальних аденом, проте відмінності по цьому параметру не були значимими. Показники відмінностей загальної однорічної виживаності в обох підгрупах, а також однорічній виживаності вільної від прогресії були достовірно вищими у пацієнтів із адренальними аденомами. Ця тенденція зберігалася при оцінці 3-річної виживаності. При цьому відмінності усіх параметрів виживаності були виражені значніше.

Ми дослідили прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пухлини пухлини за допомогою аналізу частотним калькулятором. При цьому було виявлено, що загальна виживаність у пацієнтів з іпсилатеральними синхронними метастазами нирково-клітинного раку залежить від таких параметрів, як розмір пухлини нирки більше 7 см і внутрішньовенне поширення пухлини в ниркову і нижню порожнисту вену. Розміри адренальних метастазів в середньому склали 21,8 мм і не були достовірними прогностичними параметрами виживаності при порогових значеннях 15 мм і 20 мм. Вік пацієнтів, інвазія пухлини в жирову

клітковину і тотальне ураження нирки пухлиною також виявилися недостовірними прогностичними чинниками.

При використанні дискримінантного аналізу було виявлено достовірне прогностичне значення розмірів пухлини нирки більше 7 см, локалізації пухлини у верхньому полюсі нирки, а також внутрішньовенозного поширення НКР. При цьому найбільше значення дискримінантного коефіцієнта відзначалися у такої ознаки, як внутрішньовенозне поширення пухлини ( $F=10,417$ ).

На підставі отриманих даних була створена система дискримінантних рівнянь прогнозування смерті у пацієнтів із синхронними іпсилатеральними метастазами НКР у надниркову залозу

$$F1=0,13*A+13,85*B+19,17C-34,20$$

$$F2=0,16*A+19,36*B+15,38*C - 39,99,$$

де:

A = розміри пухлини нирки, мм;

B = 1 - пухлина верхньої частини нирки, 2 - пухлина не верхньої частини нирки;

C = 1 - є інвазія у вену, 2 - інвазія у вену відсутня.

Якщо F2 більше F1 прогнозується смерть у пацієнтів із синхронними іпсилатеральними метастазами НКР у надниркову залозу

У розділ дослідження виживаності при різних формах адренальних метастазів увійшли 21 з 22 пацієнтів з метастазами, оскільки один хворий з метакронним іпсилатеральним метастазом помер у ранньому післяопераційному періоді. Таким чином, спектр метастатичних вогнищ був представлений 12 (54,5%) синхронними іпсилатеральними метастазами, 4 (18,2%) синхронними білатеральними метастазами і 5 (27,3%) метакронними метастазами.

При порівнянні показників виживаності пацієнтів різних підгруп відмічена краща загальна виживаність, а також виживаність вільна від прогресії пухлини у пацієнтів із синхронними іпсилатеральними і метакронними метастазами в порівнянні з підгрупою білатеральних синхронних метастазів. Медіана загальної виживаності була на 12 і 10

місяців довше відповідно у пацієнтів із підгруп синхронних іпсилатеральних і метакронних метастазів. Проте ці відмінності не були достовірними. Об'єктивних відмінностей в показниках виживаності в підгрупах синхронних іпсилатеральних і метакронних вторинних вогнищ також не продемонстровано.

Враховуючи, що тільки іпсилатеральні синхронні метастази не можуть об'єктивно відбивати ситуацію з виживаністю усіх пацієнтів із адренальними метастазами, ми здійснили вивчення можливих прогностичних чинників загальної виживаності в усій групі з 21 пацієнта з різними метастазами в надниркову залозу за допомогою частотного калькулятора. Цей аналіз представив достовірне прогностичне значення щодо загальної виживаності таких чинників як тотальне ураження нирки пухлиною та інвазія новоутворення в просвіт ниркової і нижньої порожнистої вени. Розміри адренальних метастазів і ниркових пухлин, інвазія в жирову клітковину, а також вік пацієнтів не були об'єктивними чинниками прогнозу.

Для детального визначення прогностичного значення безлічі клінічних чинників ми також здійснили їх дискримінантний аналіз. Найбільші значення дискримінантних коефіцієнтів були виявлені у таких параметрів, як розмір пухлини більше 7 см ( $F=4,632$ ), об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л ( $F=8,444$ ), навісті пухлини верхнього полюса нирки ( $F=10,102$ ) і внутрішньовенне поширення ниркового новоутворення ( $F=8,444$ ).

На підставі отриманих даних була створена система рівнянь дискримінантів прогнозування смерті у пацієнтів з різними формами метастазів НКР в надниркову залозу.

$$F1=7,82*A+6,76*B+7,82*C - 21,25$$

$$F2=5,05*A+11,39*B+5,05*C - 18,81,$$

де:

A = 1 - об'єм крововтрати  $\geq 1$  літра, 2 - об'єм крововтрати менше 1 літра;

B = 1 - є пухлина верхньої частини нирки, 2 - є пухлина не верхньої частини нирки;

C = 1 - є внутрішньовенозна інвазія, 2 - внутрішньовенозна інвазії немає.

Якщо F2 більше F1 прогнозується смерть у пацієнтів у пацієнтів з адренальними метастазами НКР.

Ми дослідили хірургічні особливості резекції надниркових залоз, а також онкологічних і функціональних результатів у пацієнтів з нирково-клітинним раком, у яких були синхронні або метакронні об'ємні утворення в надниркових залозах.

До дослідження увійшли 16 пацієнтів з нирково-клітинним раком, яким проводилася резекція надниркових залоз через підозру на їх метастатичне ураження. Органозберігаюча хірургія була виконана через адренальні метастази нирково-клітинного раку у 8 (50%) хворих і у 8 (50%) пацієнтів з аденомами.

Імперативні показання до органозберігаючої адренальної хірургії мали місце у 5 (31,3%) з 16 пацієнтів (3 - група метастазів і 2 - група аденом). Середні розміри адренальних новоутворень складали  $17,8 \pm 6,2$  мм і були дещо вищими в підгрупі адренальних метастазів ( $20,3 \pm 6,2$  мм у порівнянні з  $15,4 \pm 5,5$  мм). Середня тривалість хірургічних втручань і об'єм інтраопераційної крововтрати відповідно дорівнювали  $166,3 \pm 22,8$  хвилин і  $1131,3 \pm 656,9$  мл. При порівнянні цих параметрів у групах адренальних метастазів і адренальних аденом статистично значимих відмінностей не виявлено ( $p > 0,872$  і  $p > 0,883$ ).

Виражена периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце у 7 (43,8%) з 16 пацієнтів (3 з групи метастазів і 4 з групи аденом. У 4 (25%) хворих новоутворення локалізувалося повністю інтрапаренхімно в центральній частині надниркової залози. У 5 (31,2%) спостереженнях пухлини розташовувалися переважно інтрапаренхімно, але при цьому частина новоутворення виходила за межі надниркової залози. Ушкодження основної адренальної вени було зафіксоване в 3 (18,8%) з 16 випадків. Усі вони були з групи метастазів. В одного з цих пацієнтів із групи синхронних

білатеральних метастазів виконувалася резекція єдиної надниркової залози після контралатеральної адреналектомії. Дефект пошкодженої при резекції вени ушивали атравматичними поліглактиновими швами 5-0. Об'єм залишку надниркової залози менше 30% виявлений в 6 (37,5%) ситуаціях. У двох випадках цей параметр складав близько 10%.

Провідною технікою органозберігаючої хірургії надниркових залозистих утворень була енуклеація пухлини, яка була виконана у 11 (68,8%) з 16 пацієнтів. Вона була однаково представлена в обох групах. Проблеми з ідентифікацією краю пухлинного вузла при використанні цієї хірургічної техніки спостерігалися в 5 (45,5%) випадках.

Аналіз післяопераційних ускладнень продемонстрував, що вони мали місце у 7 (43,8%) хворих і значимо не відрізнялися в групах метастазів і адренальних аденом. У більшості випадків (5 (71,4%) з 7) ускладнення не були важкими і не вимагали додаткових хірургічних втручань. Спектр цих ускладнень був представлений невеликою паранефральною гематомою (n=3), кардіальною аритмією (n=1) і вираженим парезом кишечника (n=1). Ускладнення за класифікації Clavien - Dindo градації  $\geq$ III зафіксовані тільки у двох (12,5%) хворих (геморагічний інсульт (n=1) і гостра шлункова кровотеча (n=1)).

Наднирникова недостатність у віддаленому післяопераційному періоді відмічена у 3 (18,8%) трьох пацієнтів і характеризувалася кризом хвороби Аддісона. Усі вони входили в підгрупу імперативних показань до збереження надниркової залози (білатеральні пухлини - 1, пухлини єдиної надниркової залози - 2), мали пухлини з центральною локалізацією і перенесли резекцію надниркової залози з ушкодженням його основної вени. Ще у двох пацієнтів з новоутвореннями єдиної надниркової залози при резекції адренальна вена не ушкоджувалася, а об'єм паренхіми органу, що залишилася, складав 10% і 30%. При тривалому післяопераційному моніторингу ознак хвороби Аддісона не виявлено, рівень кортизолу - знаходився в межах нормальних значень.

Післяопераційне спостереження за усіма 16 хворими продемонструвало, що від прогресії раку померло 10 (62,5%) пацієнтів в середньому через  $25,5 \pm 11,9$  місяців. У 9 з них метастази були виявлені в середньому через  $14,9 \pm 7,7$  місяців. У двох (25%) випадках упродовж цього періоду були ідентифіковані локальні рецидиви пухлини в ділянці оперованої надниркової залози. Таким чином, загальна 2-річна виживаність не перевищувала 37,5%. Середня загальна виживаність була значно гірша в групі адренальних метастазів у порівнянні з групою адренальних аденом (25% упродовж 28 місяців в порівнянні з 50% упродовж 23,5 мес).

На підставі представленого досвіду органозберігаючої хірургії об'ємних утворень надниркових залоз у пацієнтів з нирково-клітинним раком ми емпіричним шляхом розробили шкалу складності цих оперативних втручань - V (vena) SL (size - localization) P (parenchyma).

Параметр V (vena) характеризує відношення пухлини до основної вени надниркової залози (пухлина локалізується периферично і не має ризику ушкодження основної адренальної вени - 0 балів; пухлина локалізується повністю інтрапаренхімно або переважно інтрапаренхімно поблизу від основної адренальної вени і має ризик її ушкодження - 1 бал; пухлина локалізується в області розташування основної адренальної вени і має високий ризик її ушкодження - 2 бали).

Параметр S - L (size - localization) описує розміри адренальної пухлини (пухлина розмірами до 3 см з периферичною локалізацією або пухлини розмірами від 1,5 см до 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією - 0 балів; повністю інтрапаренхімні пухлини менше 1,5 см або пухлини більше 3 см з інтрапаренхімною або переважно інтрапаренхімною локалізацією - 1 бал).

Параметр P (parenchyma) представляє об'єм паренхіми в залишку надниркової залози після органозберігаючої хірургії (більше 50% - 0 балів; менше 50% - 1 бал).

Складність органозберігаючої операцій за шкалою VSLP варіює від 0 до 4 балів. Хірургічні втручання, що відповідають 0 балам, оцінюються, як легкі у виконанні; 1 або 2 бали - як середнього ступеня складності; 3 бали - як складні і 4 бали - як екстремально складні.

Наш досвід продемонстрував, що серед усіх 16 оперованих пацієнтів обох груп середній бал VSLP склав  $1,6 \pm 1,2$ . У групі метастазів він досягав  $1,8 \pm 1,3$  балу, тоді як в групі аденом -  $1,4 \pm 1,2$  балу. Легкі у виконанні операції (0 балів) мали місце в 4 (25%) спостереженнях (2 в групі метастазів і 2 в групі аденом), середнього ступеня складності (1 або 2 бали) - в 7 (43,8%) (3 в групі метастазів і 4 в групі аденом), складні (3 бали) - в 5 (31,2%) (3 в групі метастазів і 2 в групі аденом). Екстремально складних операцій в цій вибірці не було. Ці дані свідчать про складніші хірургічні ситуації у пацієнтів з адренальними метастазами нирково-клітинного раку.

До аналізу рідкісних форм адренальних метастазів НКР увійшли 4 пацієнти з синхронними ізольованими метастазами обох надниркових залоз, метастази з внутрішньовенозним поширенням у 2 хворих, а також 6 випадків метакронного метастазування.

У нашому дослідженні продемонстрована здійсненність і безпека (середній об'єм крововтрати  $800 \pm 81,6$  мл, відсутність ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo  $\geq$  III) одномоментного хірургічного підходу у пацієнтів з ізольованими синхронними метастазами в обидві надниркові залози. Збереження надниркової залози (20% і 30% від об'єму початкової адренальної тканини) з одного боку вдалося виконати в 50% випадків, тоді як в інших хворих використовувалася білатеральна адреналектомія із замісною гормональною терапією. В одному із спостережень сталося зморщування залишку надниркової залози. У 75% пацієнтів у пізньому післяопераційному періоді спостерігався криз хвороби Аддісона, що в одному випадку призвело до летального результату. Прогноз виживаності для цих пацієнтів переважно несприятливий (3-річна загальна виживаність - 25%). Ми не виявили

суттєвого негативного впливу різних препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії.

Ми представили два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них уперше у світовій літературі описує синхронне внутрішньовенозне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Хоча ці спостереження є екстремально рідкісними, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах у надниркові залози. За частотою цей феномен НКР посідає друге місце після гепатоцелюлярного раку.

Серед метакронних метастазів відзначається переважання контралатеральних форм. Інтервал між первинною операцією і виникненням метакронного адренального метастаза в середньому дорівнював  $17,3 \pm 8,5$  місяців. У групі контралатеральних метастазів цей період в середньому був значно довше ( $20 \pm 8,2$  місяців в порівнянні з 6 місяцями;  $p < 0,045$ ). Видалення іпсилатеральних форм супроводжується значними хірургічними труднощами і ускладненнями, що робить ці операції складнішими, ніж хірургія контралатеральних метастазів. При загальній середній крововтраті  $1233,3 \pm 280,6$  мл цей показник був значно вищим у групі іпсилатеральних метакронних метастазів ( $2300 \pm 1697,1$  мл у порівнянні з  $700 \pm 182,6$  мл ( $p < 0,05$ )).

На закінчення необхідно відмітити, що отримані при дослідження результати дозволили підвищити якість лікування пацієнтів, що страждають адренальними метастазами нирково-клітинного раку, за рахунок розробки оптимальної лікувальної тактики і створення прогностичних алгоритмів вибору терапії цього захворювання.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне та практичне вирішення актуального наукового завдання, спрямованого на поліпшення результатів лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розроблення оптимальної клінічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

1. Частка синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у пацієнтів, що страждають на нирково-клітинний рак і мають показання до адреналектомії, становить 25%. По відношенню до всіх 2084 оперованих пацієнтів з НКР цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижчий - 0,2%, тоді як у групі радикальної нефректомії досягав 2,2%.
2. Прогностичне значення в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з нирково-клітинним раком продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенозне поширення пухлини нирки. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. Іпсилатеральна адреналектомія показана лише у пацієнтів з пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену.
3. Загальний рівень інтра- і післяопераційних ускладнень при видаленні НКР з об'ємними утвореннями надниркових залоз досягає 19,8% і 16% відповідно. Достовірних відмінностей щодо інтраопераційних ускладнень у підгрупах адренальних метастазів і аденом виявлено не було. При порівнянні цих підгруп щодо післяопераційних ускладнень виявлено їх достовірну перевагу кількості ( $p < 0,021$ ) й тяжкості у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Ці відмінності достовірно відрізнялися при оцінюванні ускладнень за шкалою Clavien – Dindo  $\geq$  III ( $p < 0,015$ ). Серед вивчених чинників прогнозу післяопераційних

ускладнень найважливішими були об'єм інтраопераційної крововтрати  $>1$  л ( $F=10,189$ ) і розміри ниркової пухлини  $>10$  см ( $F=5,201$ ).

4. Медіана загальної виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів НКР була  $28,0 \pm 0,72$  місяця, тоді як медіана виживаності без прогресії пухлини -  $16,0 \pm 0,56$  місяця. При цьому показники 3-річної загальної виживаності та виживаності без прогресування не перевищували 52,4 % і 19,0% відповідно. Об'єктивних відмінностей у виживаності між пацієнтами усіх вивчених підгруп (синхронні іпсилатеральні, синхронні білатеральні та метакронні метастази) не визначено. Найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів мали такі параметри, як розмір пухлини нирки  $>7$  см ( $F=4,632$ ), об'єм інтраопераційної крововтрати  $>1$  л ( $F=8,444$ ), наявність пухлини верхнього полюсу нирки ( $F=10,102$ ) і внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення ( $F=8,444$ ).
5. Оцінка результатів органозберігаючої хірургії продемонструвала, що при середніх розмірах адренальних утворень  $17,8 \pm 6,2$  мм периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце тільки у 43,8% пацієнтів, а об'єм залишку надниркової залози після резекції був менше 30% в 37,5% випадків. Ушкодження основної адренальної вени було відзначено в 18,8% спостережень. Післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien - Dindo  $\geq$  III ідентифіковано не було. Медіана загальної виживаності в групі метастазів не перевищувала 20 місяців. У групі аденем надниркових залоз цей показник був на 8,5 місяців довше. Рівень локальних рецидивів у залишку надниркової залози після органозберігаючої хірургії адренальних метастазів досягав 25%, що свідчить про необхідність ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

6. Запропонована шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз VSLP дозволяє виокремити 4 типи операцій на підставі результатів візуальних досліджень (МДКТ, МРТ).
7. У пацієнтів із синхронними двобічними метастазами в надниркові залози одномоментний хірургічний підхід є здійснимим і безпечним (середня крововтрата  $800 \pm 81,6$  мл, відсутність ускладнень за шкалою Clavien - Dindo  $\geq$  III). Негативного впливу препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії у хворих з відсутністю обох надниркових залоз виявлено не було. Ми представили два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них, уперше у світовій літературі, описує синхронне внутрішньовенне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Таким чином, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах НКР в надниркові залози.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. За наявності у пацієнта з НКР синхронного утворення в іпсилатеральній наднирковій залозі вірогідність злоякісної патології в ній складає 25%, що може бути одним з чинників, реабілітовуючих використання адреналзберігаючої хірургії в ситуаціях адренальних пухлин розмірами менше 2 см і що мають периферичну локалізацію. Враховуючи високий рівень локальних рецидивів при резекції надниркових залоз з метастазами НКР, потрібний ретельний вибір показань до цього типу операцій
2. Наявність внутрішньовенозного поширення ниркової пухлини є протипоказанням до збереження іпсилатеральної надниркової залози при нирково-клітинному раку.

3. Використання розробленої прогностичної моделі, яка включає такі чинники, як об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л і розміри ниркової пухлини більше 10 см, при видаленні нирково-клітинного раку з синхронними утвореннями надниркових залоз дозволяє прогнозувати рівень післяопераційних ускладнень.
4. Прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів мають такі параметри, як розмір пухлини нирки більше 7 см, об'єм інтраопераційної крововтрати більше 1 л, наявність пухлини верхнього полюса нирки і внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення.
5. Впровадження в клінічну практику шкали оцінки складності адrenalзберігаючої хірургії у хворих з пухлинами надниркових залоз VSLP дає можливість розширення показань до адrenalної резекції і зменшення кількості пацієнтів з прихованою або явною адrenalною недостатністю після адrenalектомії.
6. Таргетна терапія тирозинкіназними інгібіторами може використовуватися у пацієнтів з адrenalопривним станом, яким проводиться замісна гормональна терапія.
7. Запропоновані методики лікування пацієнтів з адrenalними метастазами НКР покращують функціональні результати і рекомендовані до широкого впровадження в спеціалізованих клінічних центрах.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

- 1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394- 424.
- 2) Znaor A, Lortet - Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519-30.
- 3) Gregg JR, Scarpato KR. Chapter 8: Surgical Approaches for Open Renal Surgery, Including Open Radical Nephrectomy. In: Smith JA, Howards SS, Preminger GM, et al. editors. *Hinman's Atlas of Urologic Surgery*. 4th Edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018:61- 75.
- 4) Mihai, Radu. (2019). Surgical anatomy of the adrenal gland. *Gland Surgery*. 8. S1 - S2. 10.21037/g.s.2019.07.03.
- 5) Lam JS, Klatte T, Breda A. Staging of renal cell carcinoma: Current concepts. *Indian J Urol*. 2009;25(4) :446- 454. doi :10.4103/0970-1591.57906
- 6) Bratslavsky G, Linehan WM. Surgery: Routine adrenalectomy in renal cancer-- an antiquated practice. *Nat Rev Urol*. 2011;8(10) :534- 536. Published 2011 Sep 20. doi :10.1038/nrurol.2011.136
- 7) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969 Mar;101(3) :297- 301. doi: 10.1016/s0022 - 5347(17) 62331-0. PMID: 5765875.
- 8) Skinner DG, Vermilion CD, Colvin RB : The surgical management of renal cell carcinoma. *J Urol* 1972;107:705- 710.
- 9) Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*. 2004 Nov;22(5) :307-15. doi: 10.1007/s00345 - 004-0411-2. Epub 2004 Jul 30. PMID: 15290202.
- 10) Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Lundy F. CT time - attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR* 1998; 170:747- 752

- 11) Blakely S, Bratslavsky G, Zaytoun O, Daugherty M, Landas SK, Shapiro O. Preoperative cross - sectional imaging allows for avoidance of unnecessary adrenalectomy during RCC surgery. *Urol Oncol*. 2015 Jan;33(1) :22.e23 - 22.e27. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.08.014. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304287.
- 12) van Oostenbrugge TJ, Fütterer JJ, Mulders PFA. Diagnostic Imaging for Solid Renal Tumors : A Pictorial Review. *Kidney Cancer*. 2018;2(2) :79- 93. Published 2018 Aug 1. doi :10.3233/KCA - 180028
- 13) Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, MacLennan G, McClinton S, Griffiths TR, Skolarikos A, MacLennan SJ, Sylvester R, Ljungberg B, N'Dow J. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013 Nov;64(5) :799- 810. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.033. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23643550.
- 14) Kobayashi T, Nakamura E, Ogura K, Ogawa O. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int*. 2005 Oct;96(6) :916. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05841\_2.x. PMID: 16153232.
- 15) Lutz A., M. Stojkovic, M. Schmidt, W. Arlt, B. Allolio, M. Reincke, Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland, *Eur. J. Endocrinol*. 143 (1) (2000) 91-97.
- 16) Lam K.Y., Lo C.Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30 - year experience in a teaching hospital, *Clin. Endocrinol*. 56 91) (2002), 95-101.
- 17) O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol*. 2009 May;181(5) :2009- 17. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.018. Epub 2009 Mar 14. PMID: 19286216.

- 18) Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta - analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Nov;125(21) :3885- 90. PMID: 23106893.
- 19) Sagalowsky A.I., Kadesky K.T., Ewalt D.M. et al. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J.Urol*. 1994;151:1181- 1184.
- 20) Leibovitch I., Raviv G., Mor Y. et al. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 46:316- 320;1995.
- 21) Bretheau D., Koutani A., Lechevallier E. and Coulange C. French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committee of the Association Francaise Urologie. *Cancer*. 82;1998: 538-544;.
- 22) Von Knobloch R., Seseke F., Riedmiller H et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur.Urol*.36;303-308: 1999.
- 23) Wunderlich H., Schlichter A., Reichelt O., et al. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Eur.Urol*. 35;272-276: 1999.
- 24) Tsui K.H., Shvarts O., Barbaric Z., et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J.Urol*. 163; 437-441: 2000.
- 25) Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol*. 2001 Jul;166(1) :59- 62. PMID: 11435823.
- 26) Ito A., Satoh M., Ohyama Ch., et al. Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: significance of adrenalectomy. *Int.J. Urol*. 2002,9:125- 128.
- 27) Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int*. 2002;89(6) :517- 522. doi: 10.1046/j.1464-410X.2002.02671.x.
- 28) Moudouni S.M., En - nia I., Manunta A. Guille F., Lobel B. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Int. Urol. and Nephrol*. 35;2003:141- 147.

- 29) Autorino R., Di Lorenzo G., Damiano R., et al. Adrenal sparing surgery in the treatment of renal cell carcinoma: when is it possible? *World J Urol*, 2003; 21: 153-158.
- 30) Siemer S., Lehmann J., Kamradt J. et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma. Outcome and indication for adrenalectomy. *J.Urol.* 2004, 171: 2155-2159.
- 31) Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int.* 2005 Mar;95(4) :526- 9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05332.x. PMID: 15705073.
- 32) Antonelli A., Cozzoli A., Simeone C., et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single - centre experience of 45 patients. *BJU Int*, 2006, 97: 505-508.
- 33) Kutikov A, Piotrowski ZJ, Canter DJ, Li T, Chen DY, Viterbo R, Greenberg RE, Boorjian SA, Uzzo RG. Routine adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or upper pole renal tumors when the adrenal gland is radiographically normal. *J Urol.* 2011 Apr;185(4) :1198- 203. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.090. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21334029; PMCID: PMC3117661.
- 34) Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol.* 2011;60(3) :458- 464. doi: 10.1016/j.eururo.2011.04.022.
- 35) Nason G.J., Walsh L.G., Redmond C.E. et al. Comparative effectiveness of adrenal sparing radical nephrectomy and non - adrenal sparing radical nephrectomy in clear cell renal cell carcinoma: Observational study of survival outcomes. *Can Urol Assoc J* 2015;(9-10): E583 - 8. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2842>

- 36) Lavi A, Breau RH, Mallick R, Kapoor A, Finelli A, So A, Pouliot F, Tanguay S, Lavallée LT, Rendon R, Fairey A, Drachenberg DE, Lattouf JB, Maloni R, Power NE. Adrenalectomy During Radical Nephrectomy - Incidence and Oncologic Outcomes From the Canadian Kidney Cancer Information System (CKCis) - A Modern Era, Nationwide, Multicenter Cohort. *Urology*. 2021 Jun 12: S0090 - 4295(21) 00482-9. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.053. Epub ahead of print. PMID: 34129893.
- 37) Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009 Jun;181(6) :2430- 6; discussion 2436-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.027. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19371896.
- 38) Piotrowski Z, Tomaszewski JJ, Hartman AL, Edwards K, Uzzo RG. Renal cell carcinoma and an incidental adrenal lesion: adrenal collision tumors. *Urology*. 2015 Mar;85(3) : e17 - 8. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.010. PMID: 25733309.
- 39) Moslemi M.K., Al - Mousawi S., and Firoozabadi M.H.D. Renal cell carcinoma mimicking adrenal tumor. *Journal of Oncology*. Volume 2010. Article ID 987128 | <https://doi.org/10.1155/2010/987128>
- 40) Ebina T, Umemura S, Sugimoto K, Minamisawa K, Miyajima E, Shionoiri H, Tochikubo O, Takeda M, Ishii M. [Adrenal tumors associated with renal cell carcinoma]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1990 Jul;32(7) :841- 7. Japanese. PMID: 2273601.
- 41) Bragagnolo J, Damiani H, Ferrer J, Sánchez Mazzaferri F, Yunes J. Carcinoma de células renales asociado con angiomiolipoma renal y adenoma cortical renal [Renal cell carcinoma associated with renal angiomyolipoma and renal cortical adenoma]. *Arch Esp Urol*. 2000 Mar;53(2) :164- 7.
- 42) Senthil K, Ramalingam M, Janardhan K, Murugesan A, Pai MG. Laparoscopic Nephrectomy with Adrenalectomy for Synchronous Adrenal Myelolipoma and Renal Cell Carcinoma. *Case Rep Urol*. 2015;2015:635072. doi: 10.1155/2015/635072.

- 43) Gupta S, Zhang J, Milosevic D, Mills JR, Grebe SK, Smith SC, Erickson LA. Primary Renal Paragangliomas and Renal Neoplasia Associated with Pheochromocytoma/Paraganglioma : Analysis of von Hippel - Lindau (VHL), Succinate Dehydrogenase (SDHX) and Transmembrane Protein 127 (TMEM127). *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3) :253- 268. doi: 10.1007/s12022 - 017-9489-0. PMID: 28646318.
- 44) Bahrami A, Truong LD, Shen SS, Krishnan B. Synchronous renal and adrenal masses: an analysis of 80 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2009 Feb;13(1) :9-15. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.003. Epub 2008 Sep 5. PMID: 19118776.
- 45) Peters I, Hora M, Herrmann TR, et al. Incidence of synchronous and metachronous adrenal metastases following tumor nephrectomy in renal cell cancer patients: a retrospective bi - center analysis. *Springerplus.* 2013;2(1) :293. Published 2013 Jul 1. doi :10.1186/2193-1801-2-293
- 46) Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16:460.
- 47) Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309- 340. doi: 10.1210/er.2002-0031.
- 48) Song JH, Mayo - Smith WW. Current status of imaging for adrenal gland tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Oct;23(4) :847- 61. doi: 10.1016/j.soc.2014.06.002. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25246052.
- 49) Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, Liu H, Zhang T. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 Sep;8(8) :853- 875. doi: 10.21037/qims.2018.09.13. PMID: 30306064; PMCID: PMC6177362.
- 50) Mayo - Smith WW, Song JH, Boland GL, et al (2017) Management of incidental adrenal masses: a White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 10.1016/j.jacr.2017.05.001
- 51) Bhat HS, Tiyadath BN. Management of Adrenal Masses. *Indian J Surg Oncol.* 2017;8(1) :67- 73. doi :10.1007/s13193 - 016-0597 - y

- 52) Albano D, Agnello F, Midiri F, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019;10(1) :1. Published 2019 Jan 25. doi :10.1186/s13244 - 019-0688-8
- 53) Kebebew E (2017) Management of adrenal masses in children and adults. Springer. 10.1007/978-3-319-44136-8
- 54) Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(4) :277- 82. doi: 10.1080/003655905100077775. PMID: 16118103.
- 55) Tsili AC, Argyropoulou MI. Advances of multidetector computed tomography in the characterization and staging of renal cell carcinoma. *World J Radiol*. 2015;7(6) :110- 127. doi :10.4329/wjr.v7.i6.110
- 56) Дикан І.Н., Степаненко Н.А. Мультидетекторна комп'ютерна томографія в диференціальній діагностиці малих солідних новоутворень нирок. *Укр.Мед.Часопис.*, 4 (102) 2014;119-122.
- 57) Дикан І.Н., Степаненко Н.А., Хоревин А.В. Діагностична значущість різних фаз мультидетекторної комп'ютерної томографії в діагностиці і диференціальній діагностиці малих пухлин нирок. *Променева діагностика, променева терапія*.2013№2/3; 10-16
- 58) Bolster F, Durcan L, Barrett C, Lawler LP, Cronin CG. Renal Cell Carcinoma : Accuracy of Multidetector Computed Tomography in the Assessment of Renal Sinus Fat Invasion. *J Comput Assist Tomogr*. 2016 Nov/Dec;40(6) :851- 855. doi: 10.1097/RCT.0000000000000448. PMID: 27331926.
- 59) Elkassem AA, Allen BC, Sharbidre KG, Rais - Bahrami S, Smith AD. Update on the Role of Imaging in Clinical Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma Based on the AJCC 8th Edition, From the *AJR* Special Series on Cancer Staging. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Sep;217(3) :541- 555. doi: 10.2214/AJR.21.25493. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759558.

- 60) Nason GJ, Aslam A, Giri SK. Predictive Ability of Preoperative CT Scan in Determining Whether the Adrenal Gland is Spared at Radical Nephrectomy. *Curr Urol*. 2016 Oct;9(3) :143- 147. doi: 10.1159/000442869. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27867332; PMCID: PMC5109961.
- 61) Elsayes KM; Emad - Eldin S; Morani AC; Jensen CT. Practical Approach to Adrenal Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2017; 55(2) :279- 301
- 62) McCarthy CJ; McDermott S; Blake MA. Adrenal Imaging : Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Front Horm Res*. 2016; 45:55- 69
- 63) Albano D; Agnello F; Midiri F; Pecoraro G; Bruno A; Alongi P; Toia P; Di Buono G; Agrusa A; Sconfienza LM; Pardo S; La Grutta L; Midiri M; Galia M. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019; 10(1) :1
- 64) Guerrisi A, Marin D, Baski M, Guerrisi P, Capozza F, Catalano C. Adrenal lesions: spectrum of imaging findings with emphasis on multi - detector computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Imaging Sci*. 2013 Dec 31;3:61. doi: 10.4103/2156-7514.124088. PMID: 24605256; PMCID: PMC3935261.
- 65) Sawai Y, Kinouchi T, Mano M, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M. Ipsilateral adrenal involvement from renal cell carcinoma: retrospective study of the predictive value of computed tomography. *Urology*. 2002 Jan;59(1) :28-31. doi: 10.1016/s0090 - 4295(01) 01480-7. PMID: 11796275.
- 66) Choi YA, Kim CK, Park BK, Kim B. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast - enhanced CT. *Radiology*. 2013 Feb;266(2) :514- 20. doi: 10.1148/radiol.12120110. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23151828.
- 67) Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Adrenal adenoma and metastasis from clear cell renal cell carcinoma: can they be differentiated using standard MR techniques? *Acta Radiol*. 2014 Nov;55(9) :1120- 8. doi: 10.1177/0284185113512301. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24252816.

- 68) Schieda N, Krishna S, McInnes MDF, Moosavi B, Alrashed A, Moreland R, Siegelman ES. Utility of MRI to Differentiate Clear Cell Renal Cell Carcinoma Adrenal Metastases From Adrenal Adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Sep;209(3) : W152 - W159. doi: 10.2214/AJR.16.17649. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28742373.
- 69) Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016 Feb;1(3) :251- 257. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005. Epub 2015 Oct 3. PMID: 28723393.
- 70) Song JH, Grand DJ, Beland MD, Chang KJ, Machan JT, Mayo - Smith WW. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast - enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Dec;201(6) :1248- 53. doi: 10.2214/AJR.12.10302. PMID: 24261363.
- 71) Волкова Н.И., Поркшеян М.И.. Візуалізація надниркових залоз : про що має бути обізнаний клініцист? *Ендокринна хірургія*, 2016, Т. 10, №2: 18-28
- 72) Ctvrtlík F, Herman M, Student V, et al. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol* 2009;69:243- 52. 10.1016/j.ejrad.2007.11.041
- 73) Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:871- 7. 10.1210/jc.2004-1627
- 74) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT of lipid - poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1411- 5. 10.2214/ajr.175.5.1751411
- 75) Sasaguri K, Takahashi N, Takeuchi M, Carter RE, Leibovich BC, Kawashima A. Differentiation of Benign From Metastatic Adrenal Masses in Patients With Renal Cell Carcinoma on Contrast - Enhanced CT. *AJR Am J*

- Roentgenol. 2016 Nov;207(5) :1031- 1038. doi: 10.2214/AJR.16.16193. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27556736.
- 76) Tu W, Verma R, Krishna S, McInnes MDF, Flood TA, Schieda N. Can Adrenal Adenomas Be Differentiated From Adrenal Metastases at Single - Phase Contrast - Enhanced CT? *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Nov;211(5) :1044- 1050. doi: 10.2214/AJR.17.19276. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30207794.
- 77) d'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg.* 2019;8(Suppl 3) : S223 - S232. doi :10.21037/gs.2019.06.02
- 78) Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid - rich adrenal adenomas. *Am J Roentgenol.* 2004;183(1) :215- 219. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830215. 29.
- 79) Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology.* 2004;231(3) :711- 716. doi: 10.1148/radiol.2313030676. 30.
- 80) Adam A, Dixon AK, Gillard J, eds. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology : A Textbook of Medical Imaging.* 6th ed. Elsevier; Churchill Livingstone; 2014.
- 81) Reginelli A, Vacca G, Belfiore M, et al. Pitfalls and differential diagnosis on adrenal lesions: current concepts in CT/MR imaging: a narrative review. *Gland Surg.* 2020;9(6) :2331- 2342. doi :10.21037/gs - 20-559
- 82) Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges - Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2) :179- 94. doi: 10.1007/s00423 - 011-0889-1. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22205385.
- 83) Hirayama T, Fujita T, Koguchi D, Nishi M, Kurosaka S, Tsumura H, Tabata K, Iwamura M. Laparoscopic adrenalectomy for metastatic adrenal tumor. *Asian J Endosc Surg.* 2014 Jan;7(1) :43- 7. doi: 10.1111/ases.12076. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24251723.

- 84) Simutis G, Lengvenis G, Beiša V, Strupas K. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy for adrenal metastases. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:806194. doi: 10.1155/2014/806194. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25276132; PMCID: PMC4170751.
- 85) Puccini M, Panicucci E, Candalise V, Ceccarelli C, Neri CM, Buccianti P, Miccoli P. The role of laparoscopic resection of metastases to adrenal glands. *Gland Surg*. 2017 Aug;6(4) :350- 354. doi: 10.21037/gs.2017.03.20. PMID: 28861375; PMCID: PMC5566667.
- 86) Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology : laparoscopic and robotic adrenalectomy. *BJU Int*. 2017 Jan;119(1) :13- 21. doi: 10.1111/bju.13592. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27431446.
- 87) Samsel R, Cichocki A, Roszkowska - Purska K, et al. Adrenal metastases - long - term results of surgical treatment, single - centre experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2020;24(1) :29- 33. doi :10.5114/wo.2020.93679
- 88) Staubitz JI, Clerici T, Riss P, Watzka F, Bergenfelz A, Bareck E, Fendrich V, Goldmann A, Grafen F, Heintz A, Kaderli RM, Karakas E, Kern B, Matter M, Mogl M, Nebiker CA, Niederle B, Obermeier J, Ringger A, Schmid R, Triponez F, Trupka A, Wicke C, Musholt TJ. EUROCRINE®: Nebennierenoperationen 2015 bis 2019 - überraschende erste Ergebnisse [EUROCRINE®: adrenal surgery 2015-2019 - surprising initial results]. *Chirurg*. 2021 May;92(5) :448- 463. German. doi: 10.1007/s00104 - 020-01277-6. PMID: 32945919; PMCID: PMC8081706.
- 89) Kristan JL. Addisonian crisis precipitated by nephrectomy. *J Urol* 1949;61:178- 83.
- 90) Goldenberg SL, Wright JE, McLoughlin MG. Metastatic renal cell carcinoma: Unusual cause of Addison disease. *Urology* 1983;22:408- 9. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295\(83\)90423-5](http://dx.doi.org/10.1016/0090-4295(83)90423-5)

- 91) Safir MH, Smith N, Hansen L, Kozlowski JM. Acute adrenal insufficiency following unilateral radical nephrectomy: a case report. *Geriatr Nephrol Urol*. 1998;8(2) :101- 2. doi:10.1023/a :1008305627588. PMID: 9893218.
- 92) Henrich WL, Goldberg J, Lucas M, Gabow P. Adrenal insufficiency after unilateral radical nephrectomy. *Urology*. 1976 Dec;8(6) :584- 5. doi: 10.1016/0090-4295(76) 90525-2. PMID: 997054.
- 93) Van Laar JA, Grool N, Feelders RA. Adrenal insufficiency occurring seven years after nephrectomy for renal cell cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(1) :121- 2. doi: 10.1080/02841860600731943. PMID: 17438715.
- 94) McNeill SA, Moussa SA, Bollina PR. Adrenal insufficiency complicating radical nephroureterectomy. *BJU Int*. 1999 Feb;83(3) :344- 5. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00981.x. PMID: 10233510.
- 95) Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, et al. Metastasis to the adrenal glands and the development of Addison disease. *Cancer* 1984; 54: 552-7
- 96) Goffman TE, Schechter GP, McKeen EA, MarianiCostantini R, Schein PS. Renal cell carcinoma causing a selective mineralocorticoid insufficiency. *J Urol* 1982; 128: 370-1
- 97) Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: Is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int* 2005;95:526- 9. [http://dx.doi.org/ 10.1111/j.1464-410X.2005.05332.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05332.x)
- 98) Thompson, Geoffrey B. Laparoscopic Partial Adrenalectomy. In L. Dimitrios and J.A. van Heerden. *Adrenal Glands : Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*. Springer Berlin Heidelberg. 2005. 341-343.
- 99) Armas Cruz R, Donoso F, Lopez E. Cushing's syndrome treated by partial bilateral adrenalectomy. *Rev Med Chil* 1953;81:689- 693.
- 100) van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Grant CS, ReMine WH, Sheps SG. Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *World J Surg* 1984;8:612- 621.

- 101) Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998;160:330- 334.
- 102) Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006 Dec;140(6) :943- 8; discussion 948-50. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.039. PMID: 17188142.
- 103) Kumar A, Hyams ES, Stifelman MD. Robot - assisted partial adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *J Endourol*. 2009 Apr;23(4) :651- 4. doi: 10.1089/end.2008.0440. PMID: 19358687.
- 104) Gökalp F., Akdoğan N., Bayazit Y. Contemporary Trends in Adrenal Sparing Surgery. *Bull Urooncol* 2019;18: 1-6. DOI: 10.4274/uob.galenos.2019.1257
- 105) Ishidoya S, Ito A, Sakai K, et al. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 2005;174:40- 43.
- 106) Madala A, Daugherty M, Bratslavsky G. Partial Adrenalectomy why should it be considered?. *Urology Practice* 2015;2:359- 366.
- 107) Castinetti F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, Conte - Devolx B, Neumann HP, Sebag F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE : Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jan;174(1) : R9 - 18. doi: 10.1530/EJE - 15-0549. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26297495.
- 108) Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal - sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg*. 2006 Dec;141(12) :1199- 205; discussion 1205. doi: 10.1001/archsurg.141.12.1199. PMID: 17178962.
- 109) Grubbs EG, Rich TA, Ng C, Bhosale PR, Jimenez C, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Long - term outcomes of surgical treatment for hereditary

- pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2013 Feb;216(2) :280- 9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.012. PMID: 23317575.
- 110) Brauckhoff M, Dralle H. Funktionserhaltende Adrenalektomie bei Nebennierentumoren [Function - preserving adrenalectomy for adrenal tumors]. *Chirurg*. 2012 Jun;83(6) :519- 27. German. doi: 10.1007/s00104 - 011-2192-7. PMID: 22580725.
- 111) Perysinakis I, Aggeli C, Kaltsas G, Zografos GN. Adrenal - sparing surgery: current concepts on a theme from the past. *Hormones (Athens)*. 2020 Sep;19(3) :317- 327. doi: 10.1007/s42000 - 020-00202-0. Epub 2020 May 9. PMID: 32388629.
- 112) Colleselli D, Janetschek G. Current trends in partial adrenalectomy. *Curr Opin Urol*. 2015 Mar;25(2) :89- 94. doi: 10.1097/MOU.0000000000000147. PMID: 25581540.
- 113) Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995 Aug;16(4) :460- 84. doi: 10.1210/edrv - 16-4-460. PMID: 8521790.
- 114) Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and metaanalysis. *Int J Surg* 2015;16:7- 13.
- 115) Kwak J, Lee KE. Minimally Invasive Adrenal Surgery. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Dec;35(4) :774- 783. doi: 10.3803/EnM.2020.404. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33397038; PMCID: PMC7803606.
- 116) Boris RS, Gupta G, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Robot - assisted laparoscopic partial adrenalectomy: initial experience. *Urology*. 2011;77(4) :775- 780. doi :10.1016/j.urology.2010.07.501
- 117) Asher KP, Gupta GN, Boris RS, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Robot - assisted laparoscopic partial adrenalectomy for pheochromocytoma: the National Cancer Institute technique. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1) :118- 24. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.046. Epub 2011 Apr 9. PMID: 21507561; PMCID: PMC3109214.

- 118) Seetharam Bhat KR, Moschovas MC, Onol FF, Rogers T, Roof S, Patel VR, Schatloff O. Robotic renal and adrenal oncologic surgery: A contemporary review. *Asian J Urol*. 2021 Jan;8(1) :89- 99. doi: 10.1016/j.ajur.2020.05.010. Epub 2020 Jun 3. PMID: 33569275; PMCID: PMC7859360.
- 119) Pautler SE, Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani K, Walther MM. Intraoperative ultrasound aids in dissection during laparoscopic partialadrenalectomy. *J Urol* 2002;168:1352- 1355.
- 120) Marcal LP, Patnana M, Bhosale P, Bedi DG. Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. *World J Radiol*. 2013 Mar 28;5(3) :51- 60. doi: 10.4329/wjr.v5.i3.51. PMID: 23671741; PMCID: PMC3650205.
- 121) Manny TB, Pompeo AS, Hemal AK. Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near - infrared imaging: the initial clinical experience. *Urology* 2013;82:738- 742.
- 122) Colvin J, Zaidi N, Berber E. The utility of indocyanine green fluorescence imaging during robotic adrenalectomy. *J Surg Oncol* 2016;114:153- 156.
- 123) Roukounakis N, Dimas S, Kafetzis I, et al. Is preservation of the adrenal vein mandatory in laparoscopic adrenal - sparing surgery? *JSLs* 2007;11:215- 218.
- 124) Styopushkin SP, Chaikovskiy VP, Chernylovskiy VA, Sokolenko RV. PARTIAL LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY - ANATOMICAL BASIS AND OPERATION TECHNIQUE. *Wiad Lek*. 2020;73(9 cz. 2) :1977- 1981. PMID: 33148844.
- 125) . Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Laparoscopic partial or cortical - sparing adrenalectomy by dividing the adrenal central vein. *Surg Endosc* 2001;15:747- 750.
- 126) Walz M.K, Peitgen K, Diesing D, et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long - term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg* 2004;28:1323- 1329.

- 127) Diner E.K, Franks M.E, Behari A, Linehan WM, Walther MM. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience. *Urology* 2005;66:19-23.
- 128) Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, et al. Adrenal - preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery* 2003;134:1066- 1072.
- 129) Gupta NG, Benson SJ, Ross JM, et al. Perioperative, functional, and oncologic outcomes of partial adrenalectomy for multiple ipsilateral pheochromocytomas. *J Endourol* 2015;28:112- 116.
- 130) Chen SF, Chueh SC, Wang SM, et al. Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy. *J Endourol* 2014;28:1103- 1106.
- 131) Okamoto T, Obara T, Ito Y, et al. Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy: treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr J* 1996;43:169- 175.
- 132) Kaye DR, Storey BB, Pacak K, et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol* 2010;184:18.
- 133) Fu B, Zhang X, Wang GX, et al. Long - term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 2011;185:1578-1582.
- 134) Chen W, Liang Y, Lin W, et al. Surgical management of large adrenal tumors: impact of different laparoscopic approaches and resection methods on perioperative and long - term outcomes. *BMC Urology* 2018;18:31.
- 135) Castinetti F, Taieb D, Henry JF, et al. Management Of Endocrine Disease : Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:9- 18.
- 136) Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al. Outcomes of adrenal sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple

endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population - based study. *Lancet Oncol* 2014;15:648- 655.

- 137) Kaneko G, Katsui M, Orikasa H, Hattori S, Hara S. Retroperitoneoscopic partial adrenalectomy for metachronous renal cell carcinoma metastasis to solitary adrenal gland. *Int Cancer Conf J.* 2019 Jul 23;9(1) :1- 4. doi: 10.1007/s13691 - 019-00383-5. PMID: 31950008; PMCID: PMC6942610.
- 138) Kumar A, Hyams ES, Stifelman MD (2009) Robot - assisted partial adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *J Endourol* 23:651- 654 6.
- 139) Schomer NS, Mohler JL (1995) Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *J Urol* 153:1196- 1198
- 140) Pederiva F, Andres A, Sastre A, Alves J, Martinez L, Tovar JA (2007) Bilateral adrenal neuroblastoma is different. *Eur J Pediatr Surg* 17:393- 396
- 141) Ozturk H (2015) Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 9:1897- 1901
- 142) Pandey T, Pandey S, Singh V, Sharma A. Bilateral renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastasis: a therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* 2018 Dec 13;11(1) : e227176. doi: 10.1136/bcr - 2018-227176. PMID: 30567248; PMCID: PMC6301638.
- 143) Yu CC, Huang JK, Tzeng WS, et al. Simultaneous bilateral adrenal metastases from renal cell carcinoma. Surgical implications and review of the literature. *Eur Urol.* 1992;22:335–338
- 144) ÖZTÜRK H. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *ONCOLOGY LETTERS* 9: 1897-1901, 2015
- 145) Koutalellis, Georgios E et al. “Renal cell carcinoma with bilateral synchronous adrenal gland metastases: a case report.” *Cases journal* vol. 2 7298. 9 Sep. 2009, doi:10.4076/1757-1626-2-7298.
- 146) Nouralizadeh A, Afyouni A, Shakiba B, Radhi FK. Simultaneous Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Metastases of Renal Cell Carcinoma:

- A Case Report. *J Endourol Case Rep.* 2017;3(1):142-145. Published 2017 Sep 1. doi:10.1089/cren.2017.0062.
- 147) Pandey T, Pandey S, Singh V, Sharma A. Bilateral renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastasis: a therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e227176. Published 2018 Dec 13. doi:10.1136/bcr-2018-227176.
- 148) Sarkar, Soumya & Sarkar, Subrata & Ghosh, Supratim & Bandyopadhyay, Subhankar. (2012). Addison's disease. *Contemporary clinical dentistry.* 3. 484-6. 10.4103/0976-237X.107450.
- 149) Maccora D, Walls GV, Sadler GP, Mihai R. Bilateral adrenalectomy: a review of 10 years' experience. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):119-122. doi:10.1308/rcsann.2016.0266
- 150) Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 1003
- 151) Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J & Reincke M 2013 Clinical Review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 3939–3948. (doi:10.1210/jc.2013-1470).;
- 152) Reincke M, Ritzel K, Osswald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, Reisch N, Schopohl J & Beuschlein F 2015 A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 173 M23–M32. (doi:10.1530/EJE-15-0265)
- 153) Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, Castinetti F. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer.* 2016 Feb;23(2): R131-42. doi: 10.1530/ERC-15-0541. PMID: 26739832.
- 154) Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M & Allolio B 2015 High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 407–416. (doi:10.1210/jc.2014-3191).

- 155) Pereverzev A., Shukin D., Yaroslavsky V. (2002). Adrenal sparing surgery for adrenal tumors. *European Urology Supplements - EUR UROL SUPPL.* 1. 12-12. 10.1016/S1569-9056(02)80038-0.
- 156) Tanaka A., Takeda R., Mukaihara S., et al. Tumor thrombi in the portal vein system originating from gastrointestinal tract cancer. *J.Gastroenterol.* 37;2002: 220-228.
- 157) Takahashi K., Furuse M., Hanaoka H., et al. Pulmonary vein and left atrial invasion by lung cancer: assessment by breath - hold gadolinium - enhanced three - dimensional MR angiography. *J. Comput. Tomogr.* 2000; 24: 557- 561.
- 158) Hoehn W., Hermanek P. Invasion of veins in renal cell carcinoma - frequency, correlation and prognosis. *Eur.Urol.* 9; 1983.
- 159) Lucon A.M., Machado M.C.C., Pereira M.A.A. Surgery for adrenal tumours with thrombus in the supra - diaphragmatic infra - atrial inferior vena cava, with no cardiopulmonary bypass. *BJU.Int.* 2004;94(1) :70- 73.
- 160) von Knobloch R von Knobloch R1, Hegele A, Kälble T, Hofmann R. Management of contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma: possibility of inferior vena cava tumour thrombus. *Scand J Urol Nephrol.* 2000 Apr;34(2) :109- 13.
- 161) Piotrowicz S, Piotrowicz S, Muśko N, Kozikowski M, Nyk Ł, Borówka A, Dobruch J. Contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma with tumor thrombus in the adrenal vein: a case report. *J Ultrason.* 2015 Dec;15(63) :438- 42. doi: 10.15557/JoU.2015.0041
- 162) Pereverzev AS, Andreev AA. Diagnosis and treatment of cancer of the kidney with metastases to both adrenal glands and infiltration of the inferior vena cava. *Vestn Khir Im I I Grek.* 1990 Jun;144(6) :53- 5
- 163) Rosenblatt GS, Takesita K, Fuchs GJ, Colquhoun SD, Ng CS. Adrenal metastasis with inferior vena cava tumor thrombus through adrenal vein. *Urology.* 2009 Aug;74(2) :290- 1
- 164) Ploumidis A, Spinoit AF, De Naeyer G, Ficarra V, Mottrie A. Robot - assisted radical adrenalectomy with clamping of the vena cava for excision of a

- metastatic adrenal vein thrombus: a case report. *Int J Med Robot.* 2015 Dec;11(4) :413- 7
- 165) Musholt Th.J. Surgical management of advanced malignant adrenal tumours. *European Surg.* 2003;35(2) :97- 101.
- 166) Hedican S.P., Marshall F.F. Adrenocortical carcinoma with intra cava extension. *J.Urol.* 1997;158: 2056-2061.
- 167) Lucon A.M., Pereira M.A.A., Mendonca B.B., et al. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J.Urol.* 157;1997:1208- 1212.
- 168) Lam KY, Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30 - year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jan;56(1) :95- 101.
- 169) Lo CY, Lo CY, van Heerden JA, Soreide JA, Grant CS, Thompson GB, Lloyd RV, Harmsen WS. Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. *Br J Surg.* 1996 Apr;83(4) :528- 31.
- 170) Bensalah K., Guille F., De la Taille A., et al. Prognostic significance of inferior vena cava invasion in 764 T3B and T3C renal tumours. *Eur.Urol. Suppl.* 4;2005: 52
- 171) Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse Ch.M., Cheville J.C. and Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU.Int.* 94;2004: 33-41.
- 172) Strugnell M., Gibson M., Hopkins R. Renal cell carcinoma vertebral body metastasis extending into the azygos system causing superior vena cava obstruction. *BJR.* 78;2005:65- 67.
- 173) Щукін Д.В., Ілюхін Ю.А. Хірургія пухлинних тромбів нижньої порожнистої вени при раку нирки. Білгород, 2007;196 с.
- 174) Yachida S., Fukushima N., Kanai Y., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma extending into the main pancreatic duct: a case report. *Jap.J.Clin.Oncol.* 32;2002:315- 317.

- 175) Ueda K., Ohory M., Taka J. and Kusano M. Metastatic biliary polypoid thrombus from renal cell carcinoma: report of a case. *Surg.Today.* 32;2002:458- 461.
- 176) Roslin J.J., Kuchenbecker S., Longmire W.P. and Tompkins R.K. Floating tumor debris. A cause of intermitten biliary obstruction. *Arch.Surg.* 119;1984: 1312-1315.
- 177) Takada K, Takada K, Nakamura K, Usuki N, Kamino T, Manabe T, Takashima S, Minakuchi K, Onoyama Y. Adrenal arterial embolization and radiotherapy of a case with metastatic adrenal tumor and its tumor thrombus in inferior vena cava from hepatocellular carcinoma *Rinsho Hoshasen.* 1989 Nov;34(12) :1529- 32.
- 178) Sakamoto Y, Sakamoto Y1, Kubota K, Mori M, Inoue K, Abe H, Harihara Y, Bandai Y, Makuuchi M. Surgical management for adrenal gland metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar - Apr;46(26) :1036- 41.
- 179) Morimoto T, Morimoto T1, Honda G, Oh Y, Ozaki N, Iimuro Y, Yamamoto Y, Sakai Y, Yamamoto N, Yamauchi A, Ikai I, Shimahara Y, Yamaoka Y. Management of adrenal metastasis of hepatocellular carcinoma by asynchronous resection of bilateral adrenal glands. *J Gastroenterol.* 1999 Feb;34(1) :132- 7.
- 180) Shimahara Y1, Shibata T, Morimoto T, Yamamoto N, Iimuro Y, Yamamoto Y, Ikai I, Yamaoka Y. Application of intravascular ultrasonography for intracaval tumor thrombectomies in adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: report of two cases. *Surg Today.* 1999;29(12):1273-6.
- 181) Momoi H1, Shimahara Y, Terajima H, Iimuro Y, Yamamoto N, Yamamoto Y, Ikai I, Yamaoka Y. Management of adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. *Surg Today.* 2002;32(12):1035-41.
- 182) Paparel P1, Tatou E, Krause D, Cognet F, Cercueil JP, Michel F. Adrenal metastasis from follicular thyroid carcinoma with intra-cardiac thrombus *Prog Urol.* 2004 Apr;14(2):203-4

- 183) Ben Abid S1, Gharbi L, Arfa MN, Mallouki I, Ghariani B, Mestiri H, Khalfallah MT. Adrenal metastasis from a hepatocellular carcinoma with thrombosis of the inferior vena cava *J Chir (Paris)*. 2005 Sep-Oct;142(5):311-2.
- 184) Fernández Sarabia MT1, Rodríguez García JM, Cardenal Escarcena A, Serrano Vicente J, García Bernardo L. Adrenal metastasis of breast cancer with involvement of the inferior vena cava. *Clin Transl Oncol*. 2008 Nov;10(11):761-3.
- 185) Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, Nakanishi K, Shimamura T, Todo S, Taketomi A. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 5;11:259
- 186) Tokue Hiroyuki, Azusa Tokue, Yoshito Tsushima. Synchronous adrenal metastasis and an inferior vena cava tumor thrombus from an ovarian carcinoma *J Ovarian Res*. 2014; 7: 5.
- 187) Yang ST, Liao YH, Lin WC, Liao YK, Lo YP. Unusual metastasis of uterine leiomyosarcoma to the adrenal gland with intravenous extension to the heart. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Feb;34(2):206-7.
- 188) Filippi L, Sardella B, Ciorra A, Scopinaro F, Bagni O. Tumor thrombus in the renal vein from an adrenal metastasis of lung cancer: 18FDG PET/CT findings. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014 Jun;29(5):189-92.
- 189) Vishnevskii AV, Andreitseva OI, Kharazov AF, Gritsiuta AIu, Kalinin DV, Zhavoronkova OI. Epinephros metastasis of colorectal cancer complicated by tumor thrombosis of inferior vena cava *Khirurgiia (Mosk)*. 2015;(1):68-72.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ*****Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Shchukin D. V., Lesovoy V.N., Balarabe U. M., Khareba G.G., Antonian I.M., Kopytsya M.P., Harahatyi A. I., Shus A. V. Adrenal metastases of renal cell carcinoma with intravenous tumor thrombi of the inferior vena cava (two case reports with literature review). *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 3: 126-135. (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
2. Баларабе У., Щукін Д.В. Синхронні білатеральні метастази нирково-клітинного раку. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6(2): 58–65. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
3. Щукін Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесова А. В. Резекція надпочечників в ліченні адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з нирково - клітинним раком. *Вісник морської медицини*. 2021; 3(92): 66-74. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
4. Баларабе У., Лесова А. В. Аналіз іпсилатеральної адренальної патології у пацієнтів з нирково-клітинним раком. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6; 4(32): 70-77. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
5. Баларабе У., Щукін Д.В., Стецишин Р.В. Клинико-морфологические особенности адренальных метастазов почечно-клеточного рака. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (4):108:50-56. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

***Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

6. Баларабе У, Щукин Д. В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р. 2020; 24(3):242-243.
7. Баларабе Умар Мохаммед Актуальные вопросы адrenaльного метастазирования почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. online наук.-практ. конференції. м. Харків 9-10 вересня, 2020; 34-37.
8. Баларабе У.М Структура адrenaльної патології у пацієнтів з нирковоклітинним раком. “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” Мат. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру. м. Харків 18 лютого 2020; 12-13.
9. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В., Лесовая А.В. Анализ клинико-морфологических особенностей адrenaльных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. м. Харків, 2021; 35-40.
10. Баларабе У., Щукин Д.В., Лесовая А.В. Лечение синхронных билатеральных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2021; 40-43.
11. Щукин Д.В., Баларабе У., Лесовая А.В., Хареба Г.Г., Стецишин Р.В. Резекция надпочечников в лечении объемных адrenaльных образований у пациентов с почечно-клеточным раком. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р. 2021; 25(3):233-235.