

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „ПРОФ.АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ”
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” ЕАД

Д-Р СВЕТЛАНА ЯСЕНОВА ШУМАРОВА



**„ИНДИВИДУАЛИЗИРАНИ ЛЕЧЕБНИ СТРАТЕГИИ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С МЕТАСТАЗИ В НАДБЪБРЕЧНИТЕ
ЖЛЕЗИ”**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР“

Научна специалност „Обща хирургия“

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

ПРОФ. Д-Р ГЕОРГИ ТОДОРОВ Д.М.

ДОЦ. Д-Р КОСТАДИН АНГЕЛОВ Д.М.

2018

СОФИЯ

Дисертационният труд е написан на 166 стандартни страници и е онагледен с 46 фигури, 70 таблици и 5 приложения. Библиографската справка включва 317 заглавия- 5 български и 312 чуждестранни. От всички цитирани публикации 6 са на кирилица 311 са на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет с единодушно гласуване и насочен за публична защита от катедрения съвет на Катедра по хирургия на Медицински факултет на Медицински университет-София на 21.06.2018г.

Публичната защита ще се проведе на 18.10.2018г. от 13:00ч в аудитория „Проф. Янко Добрев” на Клиника по хирургия на УМБАЛ „Александровска” ЕАД на основание чл.4, ал.2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, чл.2, ал.2 от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България, на чл.5 ал.2 във връзка с чл.73, ал.2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински Университет – София и въз основа на Заповед № РК 36-1220/20.07.2018г. на Ректора на МУ-София, пред научно жури в състав:

Председател

Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм

Членове

1. Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм – вътрешен член
2. Доц. д-р Костадин Георгиев Ангелов, дм – вътрешен член
3. Проф. д-р Александър Петров Червенияков, дмн – външен член
4. Проф. д-р Кирил Василев Драганов, дмн – външен член
5. Доц. д-р Михаил Владимиров Радионов, дм – външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Димитър Иванов Буланов, дм – вътрешен член
2. Проф. д-р Йовчо Петков Йовчев, дм – външен член

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по хирургия, Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, бул. „Г. Софийски“ №1 и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК	5
ВЪВЕДЕНИЕ	6
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	8
Обща характеристика на изследваните пациенти	8
Демографски данни	8
Методи на лечение.....	10
Методи и средства за оценка, използвани в проучването	13
РЕЗУЛТАТИ	16
Описателна статистика.....	16
1. Разпределение на всички пациенти, включени в дисертационния труд.....	16
2. Разпределение на пациентите с НМ.....	20
3. Разпределение на пациентите с НМ от белодробен карцином	25
4. Разпределение на пациентите с НМ от бъбречен карцином	27
Собствени резултати.....	28
1. Клинична и лабораторна диагностика	28
2. Придружаващи заболявания	29
3. Визуализация на МТНЖ.....	30
4. Клинични случаи.....	31
5. Алгоритъм на поведение при установени туморни формации в НЖ.....	35

6. Терапевтичен подход при пациентите с установена формация в НЖ	35
7. Анализ на преживяемостта при пациентите с МТНЖ	40
8. Анализ на преживяемостта при пациентите с НМ (n=47)	43
9. Анализ на преживяемостта при пациентите след адреналектомия за НМ (n=40).....	48
10. Анализ на преживяемостта при пациентите с белодробни НМ (n=15)	51
11. Анализ на преживяемостта при пациентите с НМ от бъбречен карцином.....	56
12. Анализ на преживяемостта при синхронните НМ от бъбречен карцином.....	59
Анализ на преживяемостта на първата, третата и петата година.....	63
Обобщени резултати на водещи школи, лекували пациенти с МТНЖ.....	64
Унивариантен и мултивариантен анализ на обща преживяемост при пациентите с метастази в НЖ.	65
Обсъждане на резултатите	67
ИЗВОДИ.....	77
ПРИНОСИ.....	79

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

ИЗ – История на Заболяването

КТ – Компютърна Томография

КОЦ – Клиничен Онкологичен Център

НЖ – Надбъбречна Жлеза

НМ – Надбъбречна Метастаза

МТНЖ – Метастатични Тумори На Надбъбречните Жлези

МП – Медианна Преживяемост

ПЕТ – Позитрон Емисионна Томография

ФГС – Фиброгастроскопия

ФКС – Фиброколоноскопия

ХЕ – Хаусфийлд Единици

ЯМР – Ядрено Магнитен Резонанс

ВЪВЕДЕНИЕ

Патологията на надбъбречните жлези се счита за един от трудните раздели в клиничната ендокринология. Това се обяснява със сложните процеси на ембриогенеза и филогенеза на надбъбречните жлези, анатомичните особености и важната функция, която изпълняват. Те са обект на метастазиране от различни злокачествени тумори, което до скоро се смяташе за дисеминиран процес на основното заболяване с лоша прогноза. Все повече са докладите в литературата относно този проблем, които доказват, че проследяването на онкологичните пациенти с ранното установяване на надбъбречни метастази и своевременно лечение води до удължаване на тяхната обща преживяемост и качество на живот. Тази тематика е от интерес не само за ендокринологите и хирурзите, но и за онколозите като цяло.

Разработени са различни прогностични фактори за обща преживяемост, на базата на които много автори оптимизират своя терапевтичен подход при контакт с такива пациенти. Широкото внедряване на високотехнологични методи за диагностика като КТ, ЯМР, а в последно време и на ПЕТ/КТ дава възможност за по-обстойното динамично наблюдение на пациенти със злокачествени заболявания с цел ранно установяване на метастази в надбъбречните жлези. Това би оползотворило необходимостта и ефикасността от хирургична резекция на надбъбречните метастази, а от там и подобрене на прогнозата при тези пациенти. Повишен е интересът към миниинвазивната техника на адреналектомия. Някои автори са убедени в нейните предимства в сравнение с отворената операция дори при големи метастатични тумори.

Проблемът с МТНЖ има и социална значимост, тъй като по-голяма част от тях възникват при пациенти на средна възраст между 50-65г. Хората именно от тази възрастова група се отличават с висока интелектуална и професионална зрелост и представляват голяма социална ценност за обществото. Отсъствието на адекватна диагностика и лечение обрича такива пациенти на преждевременна смърт.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се анализира общата преживяемост на пациентите с метастатични тумори в надбъбречните жлези и да се разработят индивидуализирани лечебни стратегии

ЗАДАЧИ

1. Да се проучат особеностите на клиничното протичане на МТНЖ;
2. Да се проучи информативността на диагностичните методи при проследяване на пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване и съмнение за метастаза в НЖ или при доказване на синхронно ангажиране на жлезата от метастатичен процес;
3. Да се разработи диагностично-лечебен алгоритъм при НМ и да се определят показанията за хирургична резекция;
4. Да се определят прогностични фактори за повишена преживяемост при НМ от различни видове първични тумори;
5. Да се сравни преживяемостта след адреналектомия и след химиотерапия при НМ;
6. Да се проучат далечните резултати от адреналектомията.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обща характеристика на пациентите

В настоящия дисертационен труд са представени данните на 62 пациенти, които представляват извадка от история на заболяването (ИЗ) от следните медицински структури:

1. Втора хирургия към УМБАЛ „Александровска” ЕАД- 38 пациенти с данни за туморна формация в надбъбречната жлеза, които са оперирани от първично злокачествено заболяване с различна органна локализация за периода: 2006-2017год. От тях 23 са доказани метастази в НЖ, а 15 са с установени следоперативно аденом или хиперплазия на НЖ.
2. Клиника по урология към УМБАЛ „Александровска” ЕАД- 17 пациенти оперирани за карцином на бъбрека и доказана хистологично синхронна метастаза в ипсилатералната надбъбречна жлеза за периода: 2004-2012год.
3. Комплексен онкологичен център (КОЦ) Стара Загора- 7 пациенти за периода от 2009-2016год., оперирани от първично злокачествено заболяване с различна органна локализация и в следствие установени чрез образни изследвания дисеминирани метастази, включително и в НЖ. При тях е проведено химиотерапевтично лечение.

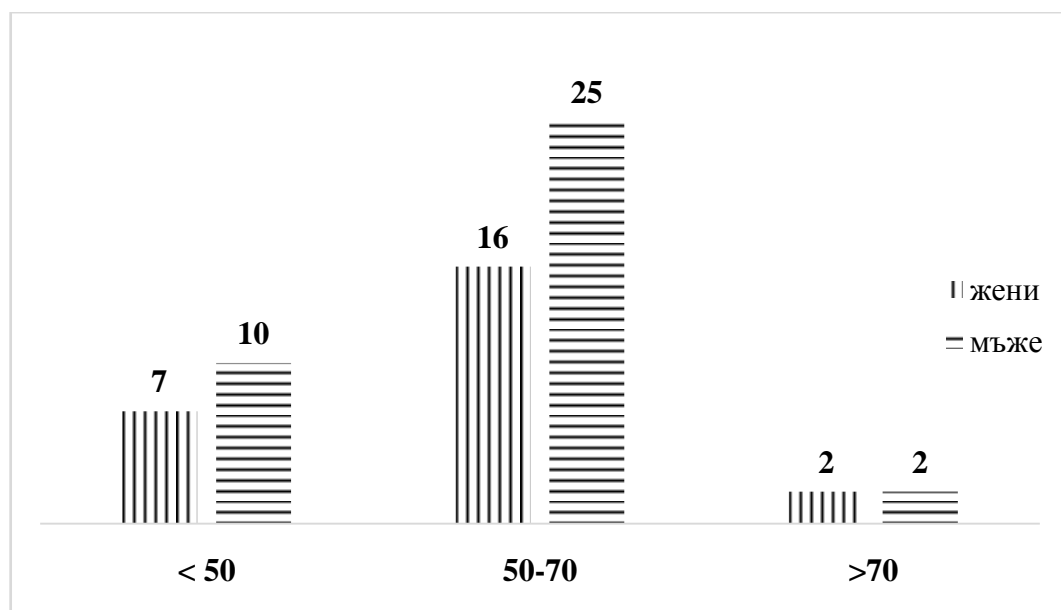
Демографски данни

В групата от 62 пациенти средната възраст(mean \pm SD) е 55.5 \pm 10.4(32-79) години, от които 37(60%) мъже и 25(40%) жени. Съотношението мъже към жени беше 1.5:1. В табл.1 са представени демографските характеристики и показатели на цялата изследвана група болни.

Табл.1 Изходни демографски характеристики и показатели на болните, включени в проучването

Демографски характеристики	стойности
Възраст(год.) mean \pm SD	
жени	56.0 \pm 10.0(38 – 73)
мъже	55.1 \pm 10.7(32 – 79)
Пол	
жени	25(40.0%)
мъже	37(60.0%)
Наличие на метастази в НЖ	
без метастази	15(24.2%)
с метастази	47(75.8%)
Терапия при тумор в НЖ	
оперирани	55(89.0%)
химиотерапия	7(11.0%)
Среден болничен престой(дни) mean \pm SD	
жени(n=22)	9.8 \pm 4.5(5-22)
мъже(n=33)	12.6 \pm 3.6(7-21)

Разпределението на пациентите по възрастови групи и пол е представено на фиг.1. По-голяма част от пациентите са на възраст между 50-70год., като разпределението между двата пола при отделните възрастови групи е почти по равно.



Фиг.1 Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

Методи

1.Лабораторни методи

- предоперативна лабораторна диагностика- АКТХ, Кортизол, Алдостерон;
- радиоимунни методи- активност на ренина в серума и плазмата на кръвта, съотношение на ренин/алдостерон.
- биохимични изследвания на урината- свободен кортизол, адреналин и норадреналин.

2. Образни методи

- Ултразвуково изследване (УЗИ) ;
- Компютърна томография (КТ);
- Ядрено магнитен резонанс (ЯМР);
- Позитрон емисионна томография (ПЕТ-КТ).

Методи на лечение

1. Оперативни методи

Използвани са три вида оперативни достъпи за адреналектомия-ендоскопска ретроперитонеална адреналектомия (РЕА), чрез лапаротомия и лумботомия. За РЕА използваме лапароскопски сет, включващ следния инструментариум:

- Инсуфлатор на CO₂ с възможност за поддържане на налягане, зададено предварително;
- Камера с оптика между 0 и 30 градуса;
- Източник на светлина;
- Система за аспирация и иригация;
- Електрокаутер с възможност за моно- и биполярна коагулация;
- Ултразвуков дисектор Ultracision.

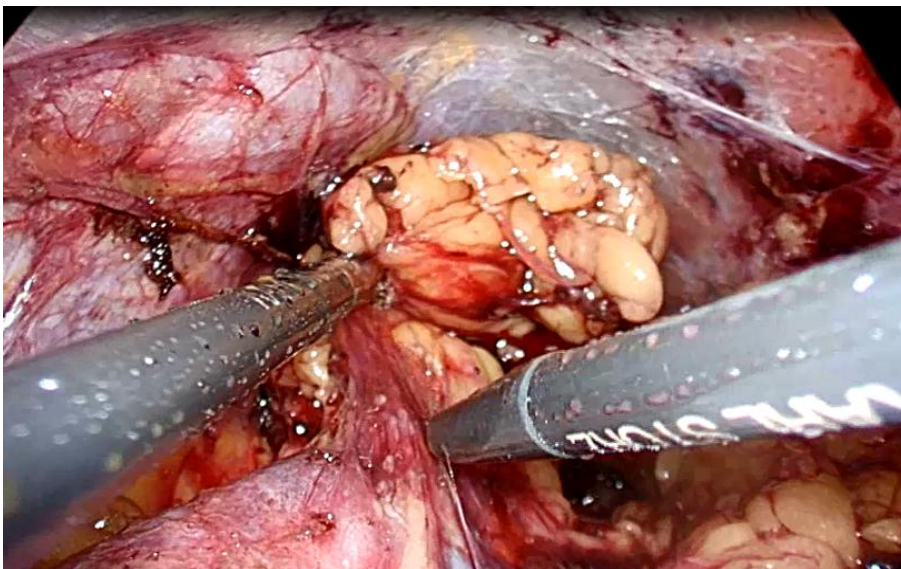
Пациентът се поставя в ляво или в дясно странично положение на операционната маса с екстензия на тялото за създаване на повече отдалеченост между две точки – долния ръб на 12-то ребро и криста илиака.

Първият разрез е 15мм под 12-то ребро и чрез т.нар. finger control (проникване с помощта на пръст) се прониква в ретроперитонеалното пространство. Палпира се долния полюс на бъбрека и чрез телескопа се оформя работно пространство под контрол на камерата. Поставя се 10мм троакар, а за превенция изтичането на CO₂ около него се затяга предварително наложен кесиен шев на подкожието. Следващият момент е създаване на ретропневмоперитонеум до p=13-15mmHg. Поставянето на другите троакари обикновено два 5мм са по предна и задна аксиларна линия, на около 3-4см един от друг. След създаване на достатъчно работно пространство се отваря фасцията на Gerota и се достига до мастната капсула на бъбрека, която се резецира с помощта на дисектор (Фиг.3) Визуализира се горния полюс на бъбрека, който е един от основните ориентири при този вид техника (Фиг.4). Визуализира се и перитонеалният лист, който се стремим да запазим неувреден през цялата операция (Фиг.5). При евентуална лезия се поставя перкутанна дълга игла на предната коремна стена с цел евакуация на пневмоперитонеума. Надбъбречната жлеза се мобилизира откъм латералното краче каудално. В пространството между жлезата и горно-медиалния ъгъл на левия бъбрек се изолира v.centralis, която се клипсира и резецира (Фиг.6). При патология на дясна НЖ се изисква повишено внимание от страна на оператора при намиране на v.centralis, поради по-късия и ход и директно вливане към v.cava inf. Артериалните клончета, хранещи жлезата се коагулират и резецират. Надбъбречната жлеза с формацията в нея се отстраняват с помощта на торбичка- Endo-bag, която се вади през първоначалния отвор. Оглежда се

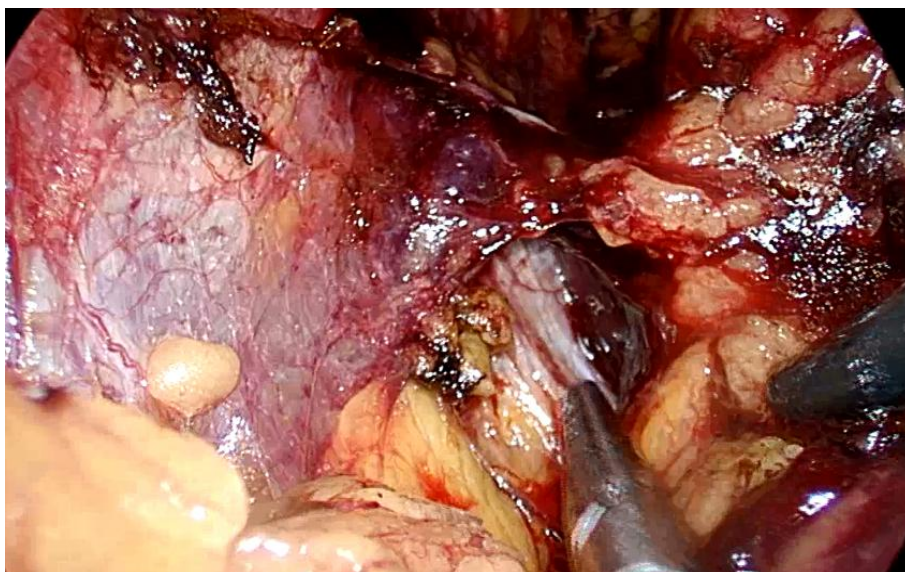
ретроперитонеалното пространство за кървене, поставя се дренаж. Десуфлира се пространството и се затварят кожните инцизии.



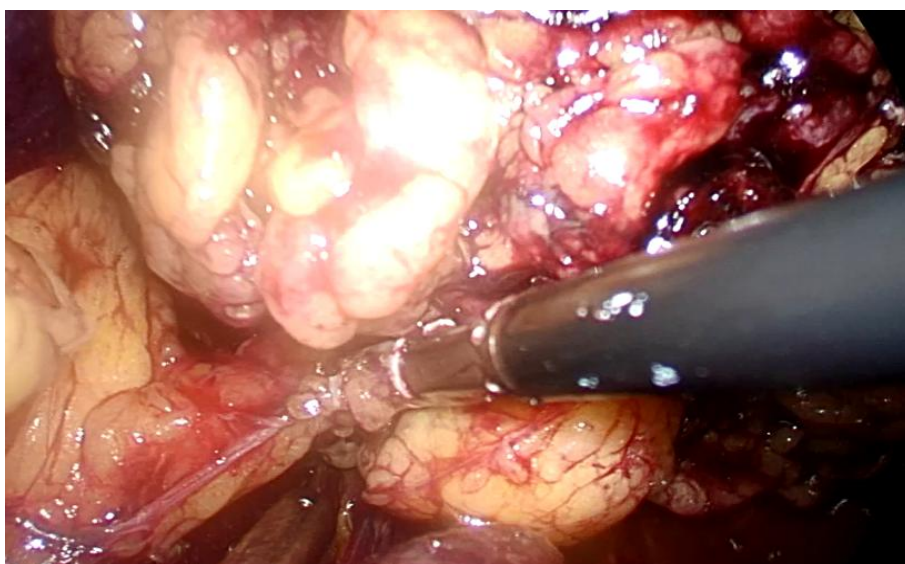
Фиг.3 Отпрепариране на мастната капсула на левия бъбрек



Фиг. 4 Мобилизация на горния полюс на левия бъбрек



Фиг. 5 Визуализация на перитонеум в ляво



Фиг.6 Визуализиране и клипсиране на v.centralis

2. Палиативни методи

При някои пациенти е извършвано химиотерапевтично лечение с цел палиация поради метастази и в други органи, освен надбъбречната жлеза.

Методи и средства за оценка, използвани в проучването

– Документален метод

Проучване на медицински документи (ИЗ, оперативни протоколи, амбулаторни листи, данни от образните изследвания- КТ, ЯМР, ПЕТ-КТ,

епикризи от ендокринологични клиники, епикризи от операциите за първичното злокачествено заболяване) на пациентите.

– **Статистически методи**

1. Дескриптивна статистика

Мерки на централна тенденция:

- **Средна аритметична стойност;**
- **Медиана;**

Мерки на разсейване: стандартно отклонение; размах.

Таблицы и графики: честотни таблици; таблици на спрегнатост; кръгова диаграма; хистограма; графика на преживяемостта (Каплан-Майер).

2. Анализ на статистически хипотези

- **Хи-квадрат(chi-square) тест;**
- **Точен тест на Фишер(Fisher's Exact Test).**

3. Анализ на преживяемостта:

- **Каплан-Майер(Kaplan-Meier);**
- **Лайф тейбъл (Life table);**
- **Функция Риск(Hazard function);**
- **Модел на Cox (Cox proportional hazards model. Чрез отношение на рисковете(Hazard ratio - HR) се оценява влиянието на изследвания фактор към преживяемостта. Ако $HR > 1$, това означава, че изследвания фактор увеличава вероятността за настъпване на събитие(смърт) и има по-малка преживяемост от референтната група, а ако е $HR < 1$, са наблюдава обратното, т.е намаляване на вероятността за настъпване на събитие(смърт) и по-голяма преживяемост от референтната група.**

При всички използвани анализи за статистически достоверни бяха приети различия при ниво на значимост $p < 0.05$. Данните са обработени с

помощта на IBM SPSS Statistics 25.0 за Windows, както и графиките на преживяемостта. Графиките са получени с помощта на EXCEL 2013.

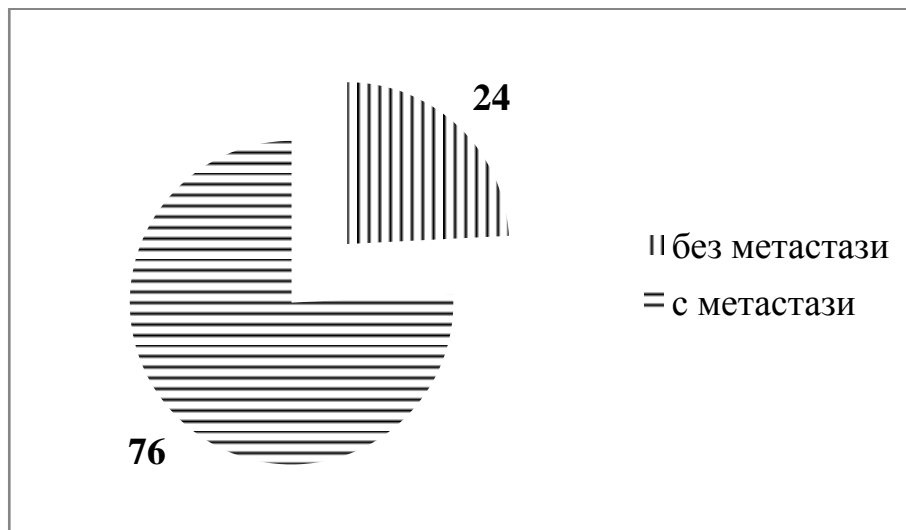
РЕЗУЛТАТИ

Описателна статистика

1. Разпределение на всички пациенти, включени в дисертационния труд

– Според наличието на метастаза в НЖ

Надбъбречни метастази се наблюдават при 76%(n=47)(Фиг.7) от пациентите с анамнеза за операция за предишно злокачествено заболяване. При останалите 24%(n=15) е извършена адреналектомия поради суспекция за метастази в НЖ, видни от образните изследвания. Хистопатологичните следоперативни резултати при тях доказват аденом или хиперплазия на жлезата.



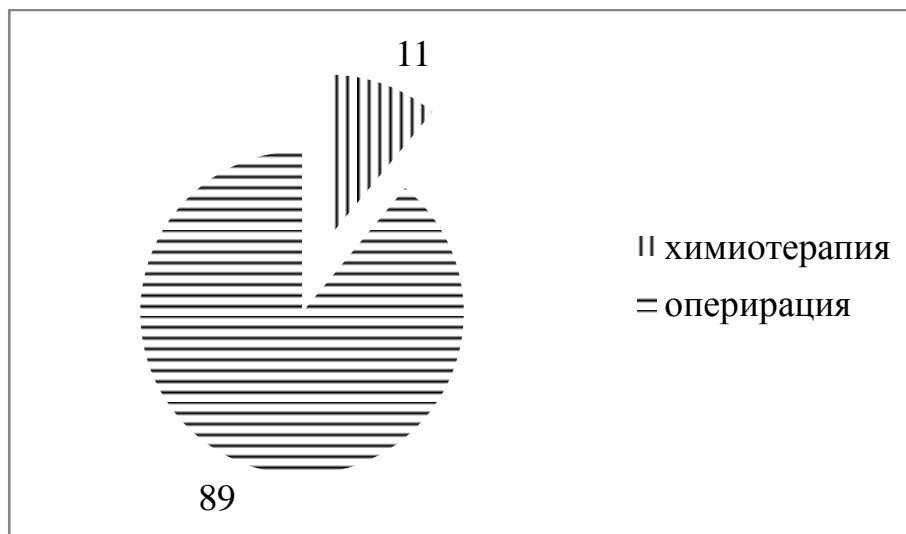
Фиг.7 Разпределение на пациентите според наличие на метастази(%)

– Според терапевтичния подход след установяване на туморна формация в НЖ.

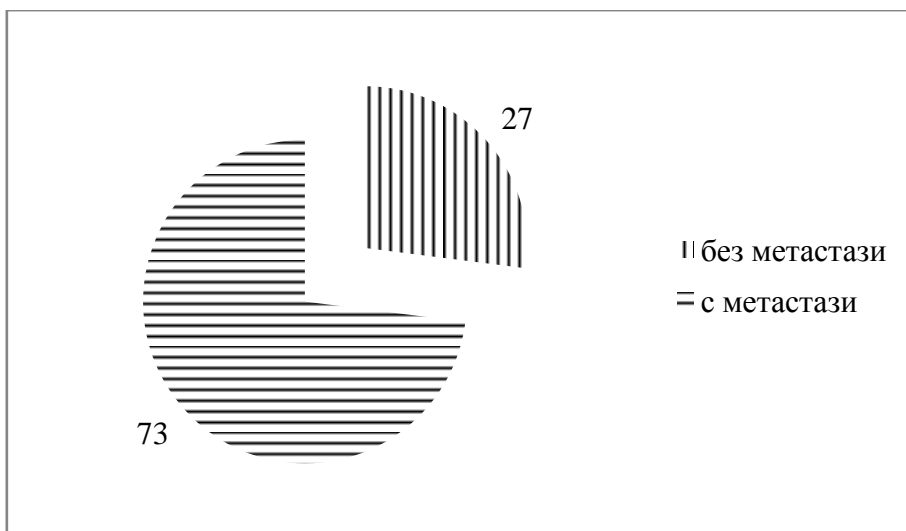
При 89%(n=55) от 62 пациенти е извършено хирургично лечение след установяване на формация в НЖ, съмнителна за метастаза при интерпретация на данните от проведените образни методи за диагностика (Фиг.8). Всички тези болни имат анамнестични данни за извършена в миналото радикална операция за злокачествен тумор с различна органа

локализация. Трайното хистологично изследване на оперативния материал след адреналектомията доказва метастази в НЖ при 73%(n=40) от оперираните 55 пациенти (Фиг.9). При останалите 27%(n=15) хистологичният резултат доказва аденом или хиперплазия на НЖ.

При 11%(n=7) от общо 62 пациенти (Фиг.8) е извършено палиативно химиотерапевтично лечение, поради дисеминирани метастази и в други органи освен НЖ.



Фиг.8 Разпределение на пациентите, според вида на проведеното лечение(%)



Фиг.9 Разпределение на адреналектомираните пациенти според наличието на метастази(%)

– Според вида на първичния тумор

Както е видно от Табл.2 най-голям е процентът на пациентите с бъбречен карцином- 33.9%(n=21), следван от белодробен карцином- 30.6%(n=19), рак на гърдата – 11.3%(n=7) и колоректален карцином- 9.7%(n=6). Наблюдава се статистическа зависимост между метастази и първичен тумор – $\chi^2=18.497$; $p<0.001$.

Табл.2 Разпределение на цялата група от 62 пациенти според наличие на доказана метастаза в НЖ при различните видове първични тумори.

Първичен карцином n(%)	метастази		общо
	без	с	
Колоректален	3(20.0)	3(6.4)	6(9.7)
Белодробен	4(26.7)	15(31.9)	19(30.6)
Бъбречен	0(0.0)	21(44.7)	21(33.9)
Рак на гърдата	5(33.3)	2(4.3)	7(11.3)
Пикочен мехур	0(0.0)	2(4.3)	2(3.2)
Ендометриума	0(0.0)	1(2.1)	1(1.6)
Шийка на матката	1(6.7)	1(2.1)	2(3.2)
Щитовидна жлеза	1(6.7)	0(0.0)	1(1.6)
Семином на тестиса	1(6.7)	0(0.0)	1(1.6)
В-клетъчен лимфом	0(0.0)	1(2.1)	1(1.6)
Малигнен меланом	0(0.0)	1(2.1)	1(1.6)
общо	15(100.0)	47(100.0)	62(100.0)

– Според стадия по TNM на първичното злокачествено заболяване.

При белодробния карцином 33.3% от пациентите с НМ са били в IIIa стадий на първичното заболяване, като при единия е проведена единствено химиотерапия след установяването на метастазата. В Ia стадий са били 20.0%(n=3), както и в Ib- 20.0%. Една трета от тях са провели само химиотерапия за НМ.

Пациентите с бъбречен карцином и НМ са били в по-напреднал стадий в сравнение с белодробния – 57.1%(n=12) в III стадий, а 38.1%(n=8)

в IV стадий (Табл.3). Във II стадий е бил само един болен (4.8%), който е с метакронна НМ.

Останалите пациенти с нисък процент на представяне са обединени под името други. Изключен е пациент с двустранни НМ от В-клетъчен лимфом, поради липса на първично огнище и невъзможност за стадиране.

Табл.3 Разпределение на пациентите с НМ по стадий на първичните тумори

стадий	Първичен карцином с НМ					общо n(%)
	колоректален n(%)	белодробен n(%)	бъбречен n(%)	рак на гърдата n(%)	други n(%)	
Ia	-	3(20.0)	-	-	2(40.0)	5(10.9)
Ib	-	3(20.0)	-	-	-	3(6.5)
II	-	-	1(4.8)	-	-	1(2.2)
IIb	2(66.7)	2(13.3)	-	-	1(20.0)	5(6.7)
III	-	-	12(57.1)	-	2(40.0)	14(30.4)
IIIa	-	5(33.3)	-	1(50.0)	-	6(10.9)
IIIb	1(33.3)	-	-	-	-	1(2.2)
IV	-	2(13.3)	8(38.1)	1(50.0)	-	11(23.9)
общо	3(100.0)	15(100.0)	21(100.0)	2(100.0)	5(100.0)	46(100.0)

От Табл.4 се вижда, че някои пациенти с доказано доброкачествено заболяване на НЖ от следоперативния хистологичен резултат са били напреднали по отношение на първичното злокачествено заболяване: двама с белодробен карцином в IV стадий и един с белодробен карцином в IIIb стадий. При карцинома на гърдата има двама пациенти в IIIa стадий, при които също се установява аденом на НЖ без данни за метастази в други органи или рецидив на основното заболяване.

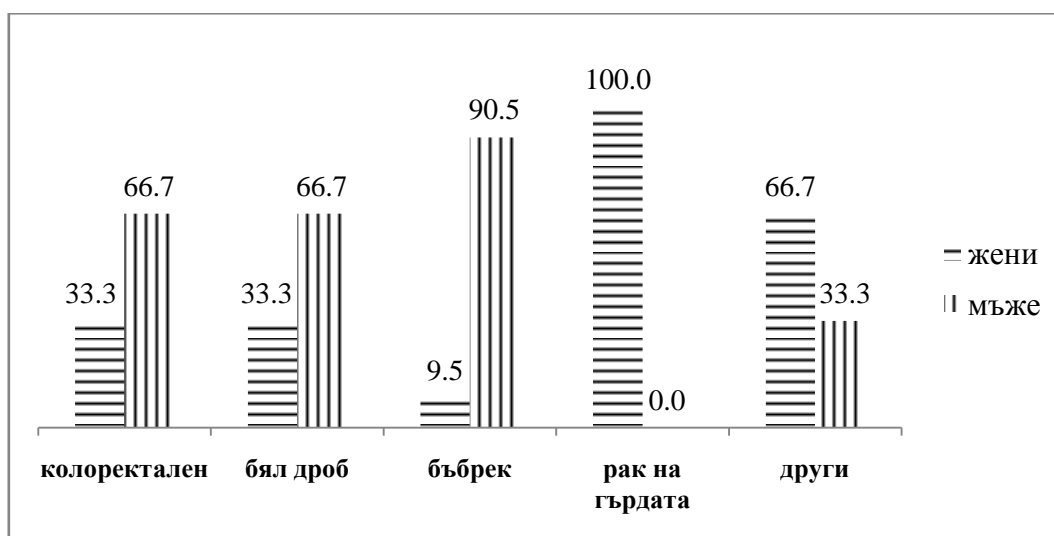
Табл.4 Разпределение на пациентите без метастази по стадий при отделните първични тумори.

стадий	първичен карцином без НМ					Общо n(%)
	колоректален n(%)	белодробен n(%)	бъбречен n(%)	рак на гърдата n(%)	Други n(%)	
I	1(33.3)	-	-	-	1(33.3)	2(13.3)
Ib	-	1(25.0)	-	-	-	1(6.7)
II	-	-	-	-	1(33.3)	1(6.7)
IIa	1(33.3)	-	-	2(40.0)	-	3(20.0)
IIb	1(33.3)	-	-	1(20.0)	-	2(13.3)
III	-	-	-	-	1(33.3)	1(6.7)
IIIa	-	-	-	2(40.0)	-	2(13.3)
IIIb	-	1(25.0)	-	-	-	1(6.7)
IV	-	2(50.0)	-	-	-	2(13.3)
	3(100.0)	4(100.0)	0(0.00)	5(100.0)	3(100.0)	15(100.0)

2. Разпределение на пациентите с НМ

– По пол и възраст

С точния тест на Фишер откриваме статистическа зависимост между пола и вида на първичния тумор – $\chi^2=12.213$; $p=0.006$. Разпределението е показано на фиг.10



Фиг.10 Разпределение по пол според вида на първичния тумор

При колоректалния карцином, 2/3 са мъже, а 1/3 са жени. При белодробния карцином се наблюдава същото разпределение като при колоректалния карцином. Най-ясно се откроява разликата между двата пола при НМ от бъбречен карцином, където над 9/10 от пациентите са мъже.

– Според хистологията на първичния карцином

Всички пациенти с колоректален карцином са били с аденокарцином (Табл.5). При белодробния преобладава също аденокарциномът – 53.3%(n=8) спрямо 40%(n=6) при плоскоклетъчния. При бъбречноклетъчния карцином доминира светлоклетъчния вариант – 76.2%(n=16), а 14.3%(n=3) са с папиларен карцином. Инвазивен дуктален карцином е варианта при рак на гърдата при 100% от случаите. Под „други“ са обединени пациенти с по един случай с НМ от даден първичен карцином.

Табл.5 Разпределение при първичния карцином според хистологичния вариант

Морфология	първичен карцином с НМ					общо n(%)
	Колоректален (%)	белодробен n(%)	Бъбречен n(%)	Рак на гърдата n(%)	други n(%)	
Аденокарцином	3(100.0)	8(53.3)	-	-	1(16.7)	12(25.5)
Плоскоклетъчен	-	6(40.0)	-	-	-	6(12.8)
Бъбречноклетъчен светлоклетъчен	-	-	16(76.2)	-	-	16(34.0)
Бъбречноклетъчен папиларен	-	-	3(14.3)	-	-	3(6.4)
Инвазивен дуктален	-	-	-	2(100.0)	-	2(4.3)
Дребноклетъчен	-	1(6.7)	-	-	-	1(2.1)
друг	-	-	2(9.5)	-	5(83.3)	7(14.9)
общо	3(100.0)	15(100.0)	21(100.0)	2(100.0)	6(100.0)	47(100.0)

– По групи изолирани /множествени; едностранни/двустранни

При изолираните НМ всички са били с едностранна локализация, а от множествените при 25% са с ангажираност и на двете жлези.(Табл.6).
Откриваме статистическа зависимост между страна и разпространение на надбъбречните метастази – $\chi^2=8.471$; $p=0.010$.

Табл.6 Разпределение при пациентите с НМ –изолирани/множествени, едностранни/двустранни.

Надбъбречни метастази		локализация		общо
		едностранни	двустранни	
изолирани	брой	31	0	31
	% с и/м	100.0%	0.0%	100.0%
	% със страна	72.1%	0.0%	66.0%
множествени	брой	12	4	16
	% с и/м	75.0%	25.0%	100.0%
	% със страна	27.9%	100.0%	34.0%
общо	брой	43	4	47
	% с и/м	91.5%	8.5%	100.0%
	% със страна	100.0%	100.0%	100.0%

– По групи синхронни/метахронни

Различен е интервалът от първата операция за злокачествено заболяване до появата на метастаза в надбъбречната жлеза. Синхронни са НМ, появили се едновременно или до 6 месеца от първата операция, а метахронни- появата им след 6-я месец. Както се вижда на Табл.7 броят на пациентите при двете групи е почти по равен (45.7% със синхронни НМ срещу 54.3% с метахронни). Изключен е пациентът с В-клетъчен лимфом, поради неясното първично огнище.

Табл.7 Разпределение по групи: синхронни/метахронни НМ при видовете първични тумори.

Първичен карцином	представяне		общо
	Синхронни	Метахронни	
Колоректален	-	3(100.0)	3(100.0)
Белодробен	3(20.0)	12(80.0)	15(100.0)
Бъбречен	17(81.0)	4(19.0)	21(100.0)
Рак на гърдата	1(50.0)	1(50.0)	2(100.0)
Карцином на пикочен мехур	-	2(100.0)	2(100.0)
Ендометриален	-	1(100.0)	1(100.0)
Карцином на шийката на матката	-	1(100.0)	1(100.0)
Малигнен меланом	-	1(100.0)	1(100.0)
общо	21(45.7)	25(54.3)	46(100.0)

Всички пациенти с колоректален карцином са метакронни. При белодробния карцином 80.0%(n=12) от пациентите са метакронни, а останалите 20.0%(n=3) са синхронни. При 81.0%(n=17) от пациентите с бъбречен карцином е установено ангажиране на НЖ от метастатичен процес в момента на нефректомията. При останалите 19.0%(n=4) метастатичният процес ангажира контралатералната НЖ след шестия месец. При рака на гърдата разпределението е на половина, а при останалите пациенти с по един и двама болни метастазите са метакронни (Табл.7).

– Според DFI- времето от първата операция до появата на НМ

Строго сме дефинирали понятието DFI– интервала от първата операция за злокачествено заболяване до появата на НМ, като НЖ е първо и единствено място на метастазиране. Изчислихме DFI при 27 пациенти от 47 с надбъбречни метастази (4 синхронни и 23 метакронни). Двадесет болни са изключени: при 17 е извършена нефректомия с едномоментна адреналектомия поради ангажиране на НЖ от злокачествен процес; един пациент е с двустранни НМ от дифузен В-клетъчен лимфом с неясно първично огнище; други двама са с белодробни резекции на изолирани метастази преди появата на НМ. Средната стойност на DFI е 20.16(1.02-180.27) месеца. Средният DFI при 23 пациенти с метакронни метастази е 23.0(6.97-180.27)месеца, а при 4 пациенти със синхронни метастази е 5.53(1.02-10.79)месеца. Медианният DFI за 23 пациенти е 30.3(95%CI(20.7; 39.9)) месеца.

Табл.8 Характеристика на DFI при пациентите с метакронни НМ при различните видове тумори

първичен карцином	n	средна ст-ст	станд. отклонение	медиана	мин. ст-ст	макс. ст-ст
Колоректален	1	19.80				
Белодробен	12	21.24	11.66	14.90	8.98	43.67

Бъбречен	4	76.77	77.25	59.91	6.97	180.27
Рак на гърдата	1	46.50				
Карцином на пикочен мехур	2	70.40	51.90	70.40	33.71	107.10
Ендометриален	1	19.53				
Карцином на шийката на матката	1	20.16				
Малигнен меланом	1	101.97				

От Табл.8 се вижда, че най-голяма е средната стойност на DFI при малигнения меланом- 101.97месеца, следван от бъбречния карцином – 76.77 месеца и карцинома на пикочния мехур – 70.40 месеца. По-къс е интервалът при белодробния карцином – 21.24 месеца.

3. Разпределение на пациентите с НМ от белодробен карцином

– По пол и възраст

Не се наблюдава статистическа зависимост между пол и възраст $\chi^2=3.937$; $p=0.231$.

Табл.9 Разпределение по пол и възраст за пациенти с НМ от белодробен произход.

възрастови групи	ПОЛ		общо
	жени	мъже	
< 50	0(0.0)	4(100.0)	4(100.0)
50-70	5(45.5)	6(54.5)	11(100.0)
общо	5(33.3)	10(66.7)	15(100.0)

– Според TNM класификацията на белодробния карцином при пациентите с НМ

На табл.10 е видно, че 60.0%(n=9) от болните са негативни по отношение на лимфния статус (N0) при различно T1-3. Останалите 33.3%(n=5) са били в напреднал стадий на своето заболяване в момента на хирургичната белодробна резекция (статус N2).

Табл.10 Разпределение по TNM на белодробния карцином

TNM	брой	процент
T1N0M0	1	6.7
T1bN0M0	1	6.7
T2N0M0	2	13.3
T2aN0M0	2	13.3
T3N0M0	2	13.3
T1N2M0	1	6.7
T2N2M0	2	13.3
T2aN0M0	1	6.7
T3N2M0	1	6.7
T2N1M1	1	6.7
T3N0M1	1	6.7
общо	15	100.0

– По групи: левостранен/десностранен белодробен карцином и лява/дясна НМ

Съотношението на пациентите е почти по равно по отношение на локализацията на белодробния карцином: 53.3%(n=8) са левостранно разположени и 46.7%(n=7) са десностранни (Табл.17). При левостранния белодробен карцином 62.5%(n=5) са с ипсилатерални НМ, а при 37.5%(n=3) е ангажирана контралатералната (дясна) НЖ от метастатичен процес. При десностранния белодробен карцином процентното разпределение е почти по-равно с тенденция за по-често ангажиране на контралатералната (лява) НЖ (Табл.11).

Табл.11 Разпределение на НМ според страна на белодробен карцином и страна на НМ – n(%)

Локализация на белодробния карцином	Локализация на НМ		общо
	ляво	дясно	
ляво	5(62.5)	3(37.5)	8(100.0)
дясно	4(57.1)	3(42.9)	7(100.0)
общо	9(60.0)	6(40.0)	15(100.0)

4. Разпределение на пациентите с НМ от бъбречен карцином

– По пол и възраст

Не се наблюдава статистическа зависимост между пол и възраст $\chi^2=0.870$; $p=1.000$. От Табл.12 се вижда, че НМ от бъбречен карцином се срещат по-често при мъжете- 90.5%.

Табл.12 Разпределение по пол и възраст.

възраст	пол		общо
	жени	мъже	
< 50	0	4(21.1)	4(19.0)
50-70	2(100.0)	13(68.4)	15(71.4)
> 70	0	2(10.5)	2(9.6)
общо	2(100.0)	19(100.0)	21(100.0)

– Според TNM класификацията на бъбречния карцином при НМ

Табл.13 Разпределение по TNM

TNM	брой	процент
T2N0M0	1	4.8
T3aN0M0	2	9.5
T3bN0M0	2	9.5
T3N0M0	3	14.3
T4N0M0	7	33.3
T3aN1M0	2	9.5
T4N1M0	1	4.8
T3bN2M0	1	4.8
T3bNxM0	2	9.5
общо	21	100.0

Петнадесет (71.4%) от пациентите са били негативни по отношение на лимфния статус при нефректомия(N0) при различно T1-4 (Табл.13) Пациентите със статус N1 са 14.3%(n=3), със статус N2- 4.8%(n=1). При 9.5%(n=2) няма достатъчно данни за лимфновъзлово ангажиране от злокачествения процес.

– По групи: левостранен/десностранен бъбречен карцином и лява/дясна НМ.

Табл.14 Разпределение на НМ според страна на бъбречния карцином n(%)

Локализация на бъбречния карцином	Локализация на НМ		двустранично	общо
	ляво	дясно		
ляв	15(88.2)	1(5.9)	1(5.9)	17(100.0)
десен	2(50.0)	2(50.0)		4(100.0)
общо	17(81.0)	3(14.2)	1(4.8)	21(100.0)

Собствени резултати

1. Клинична и лабораторна диагностика

Характерно за НМ е, че при голяма част от пациентите липсва характерна симптоматика, която да е обусловена от нарушената функция на НЖ. От там идват и затрудненията в клиничната диагностика. От всички 62 болни, включени в дисертационния труд при 96.8% (n=60) е извършено динамично наблюдение след операция за първично злокачествено заболяване от различен произход. Почти всички пациенти с НМ (97.9%) са без клинични проявления, свързани с променена функция на НЖ. Изключение е 1.6%(n=1), постъпващ в клиниката с картината на надбъбречна недостатъчност и КТ данни за двустранни надбъбречни формации, без анамнестични данни за онкологично заболяване. След първата адреналектомия при този болен се доказва метастатично ангажиране на двете надбъбречни жлези от дифузен В-клетъчен лимфом. Друг пациент постъпва в клиниката по спешност с картината на субилеус вследствие на тънкочревна инвагинация от метастаза, както и метастази в двете надбъбречни жлези от малигнен меланом. Пациентът е опериран преди 7 год от малигнен меланом. Около 1/2 от пациентите с НМ-44.7%(n=21) от 47 не са имали никакви оплаквания. Останалите (с изключение на пациента със субилеус) са имали неспецифични симптоми,

по които на първо време не може да се съди за метастатичен характер на тумора (Табл.15).

Табл.15 Симптоми при пациентите с НМ (n=47).

Симптоми	брой	процент
Неспецифични		
– болков синдром	19	40.4
– обща слабост	15	31.9
– редукция на тегло	5	10.6
– повишена температура	2	4.3
– хематурия	7	14.9
– повръщане	1	2.1

2. Придружаващи заболявания

Съпътстващи заболявания се наблюдават при 52.5%(n=21 от 40) от пациентите, при които е извършена адреналектомия за метастаза в НЖ. Представени са на Табл.16. Най-често се наблюдава артериална хипертония- 66.7% и исхемична болест на сърцето- 19.1%.

Табл.16 Придружаващи заболявания при пациентите оперирани за НМ

Съпътстващи заболявания	Пациенти с НМ	
	брой	%
– артериална хипертония	14	66.7
– исхемична болест на сърцето	4	19.1
– инсулино зависим захарен диабет	2	9.5
– инсулинонезависим захарен диабет	2	9.5
– подагра	2	9.5
– двустранна пневмофиброза	2	9.5
– вторичен хипотироидизъм	1	4.8
– обезитас 2 степен	1	4.8
– стенокардия	1	4.8
– митрална и трикуспидална инсуфициенция	1	4.8
– аортна инсуфициенция	1	4.8
– хидроцеле	1	4.8
– алергия	1	4.8
– метаболитен синдром	1	4.8
– хроничен пиелонефрит	1	4.8

3. Визуализация на МТНЖ

При 83.9% е установена формация в НЖ с помощта на КТ. При 12.9%(n=8) е извършена ПЕТ/КТ, а при 3.2%(n=2)- ЯМР (Табл.17).

Табл.17 Разпределение на визуалната диагностика при всички 62 пациенти

диагностика	брой	процент
ПЕТ-КТ	8	12.9
КТ	52	83.9
ЯМР	2	3.2
Общо	62	100.0

При 85.5%(n=47 от оперираните 55) от пациентите диагностиката на туморна формация в НЖ е извършена с помощта на КТ, а при 14.5%(n=8) чрез ПЕТ-КТ. При 48.9%(n=23 от 47) предоперативната КТ е показала данни за наличие на метастаза в НЖ (Табл.18). От тях при 73.9%(n=17) находката е достоверна и отговаря на следоперативната патохистологична диагноза. При останалите 26.1%(n=6) КТ дава фалшиво-положителен резултат (Табл.18). При 51.1%(n=24 от 47) от пациентите КТ описва по-скоро доброкачествен изглед на установената надбъбречна формация. От тях при 33.3%(n=8) хистологичната диагноза съвпада с тази от КТ, а при останалите 66.7%(n=16) КТ дава фалшиво-отрицателен сигнал. ПЕТ-КТ дава достоверна диагноза при 87.5%(n=7 от 8). При един единствен пациент (12.5%) показва гранични стойности на SUVmax, поради което е взето решение за извършване на оперативно лечение. Не откриваме статистическа зависимост между данните от образните изследвания при пациентите със или без метастази $-\chi^2=1.169$; $p=0.606$.

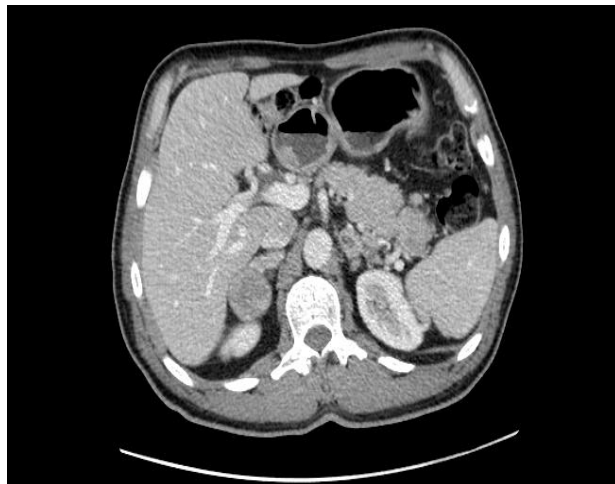
Табл.18 Разпределение на оперираните пациенти в зависимост от проведените предоперативно неинвазивни методи за диагностика.

метастази	Образни изследвания			Общо
	КТ-Не n(%)	КТ-Да n(%)	ПЕТ-Да n(%)	
без	8(33.3)	6(26.1)	1(12.5)	15(27.3)
с	16(66.7)	17(73.9)	7(87.5)	40(72.7)
общо	24(100.0)	23(100.0)	8(100.0)	55(100.0)

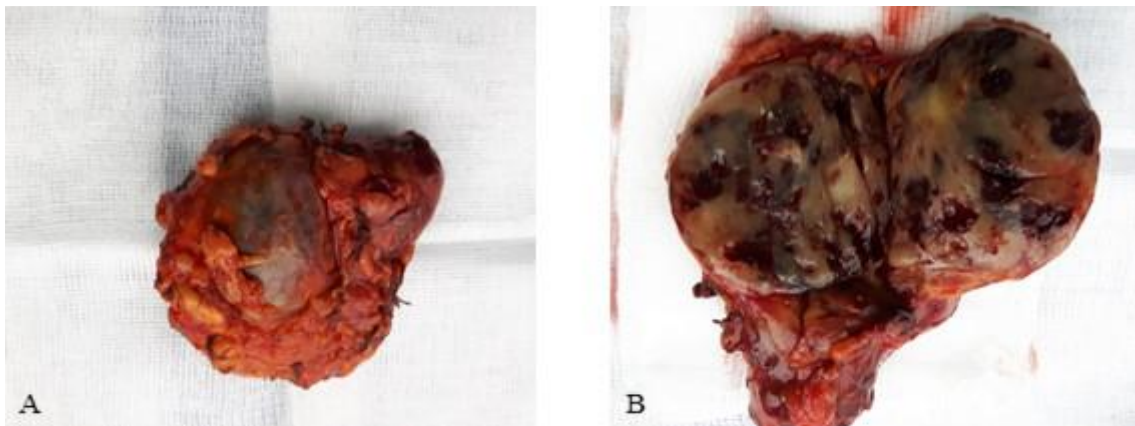
4. Клинични случаи

Случай 1 Пациент на 50г, постъпващ в клиниката с оплаквания от гадене, повръщане и болка в епигастриума и двете подребрива, консумативен синдром от 30кг, датиращи от 3 месеца. Преди 7г е извършена ексцизия на малигнен меланом на дясна гърда. Налице е фамилна обремененост за дебелочревен и белодробен карцином. Пълната кръвна картина доказва хипохромна микроцитна анемия (Hb – 85.0 g/l, Hematocrit – 34.0%). От абдоминалната ехография се установява хипоехогенна формация в областта на дясна надбъбречна жлеза, дебелочревни бримки със застойно съдържимо и структура в лява половина с характеристика на „кокарда”. Компютърно томографски данни за тънкочревна инвагинация и уголемени лимфни нодули в съседство, както и двустранни нодуларни лезии в надбъбреците (Фиг.11). Интраоперативно се установява: туморна формация на йеюнума на 8см от lig.Treizi, инвагинираща чревния участък; увеличени лимфни възли в мезентериума и парааортално; данни за туморна формация на лява надбъбречна жлеза с размери около 2см/д; формация на дясна надбъбречна жлеза с размери около 4см/д; данни за туморна формация на предна коремна стена под пъпа, състояща се от множество кистозни формации. Извърши се парциална резекция на тънко черво, лимфна дисекция и дясна адреналектомия. Екстирпират се формацията от предната коремна стена. Хистологичният резултат показва метастази в тънко черво, надбъбречна

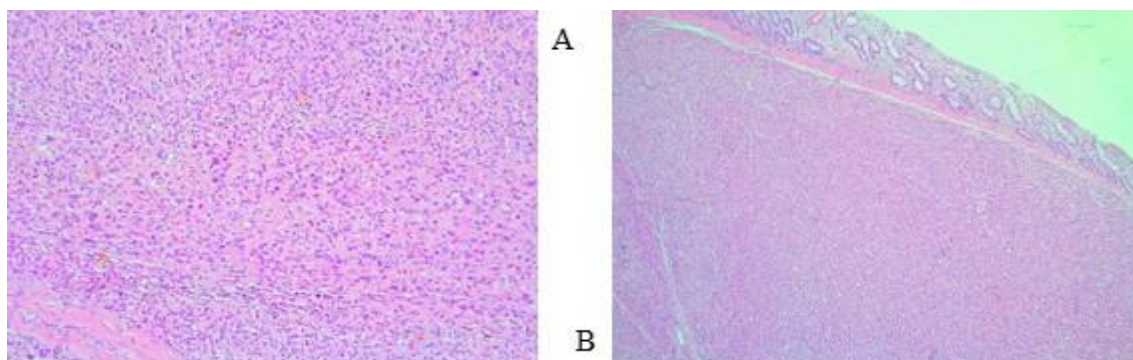
жлеза (Фиг.12) и меки тъкани от малигнен меланом (положително маркиране с ядрен транскрипционен фактор SOX10)(Фиг.13). От изследваните 15 мезентериални лимфни възли в два се установяват метастази. Описани са множество туморни емболи в лимфно-васкуларните пространства и в мускуларизирани съдове в стената на тънкото черво и мезентериума. Следоперативно е извършен молекулярно-генетичен анализ с установена мутация в BRAF гена- V600 E.



Фиг.11 Предоперативна КТ, на която се вижда туморна формация на дясна надбъбречна жлеза.

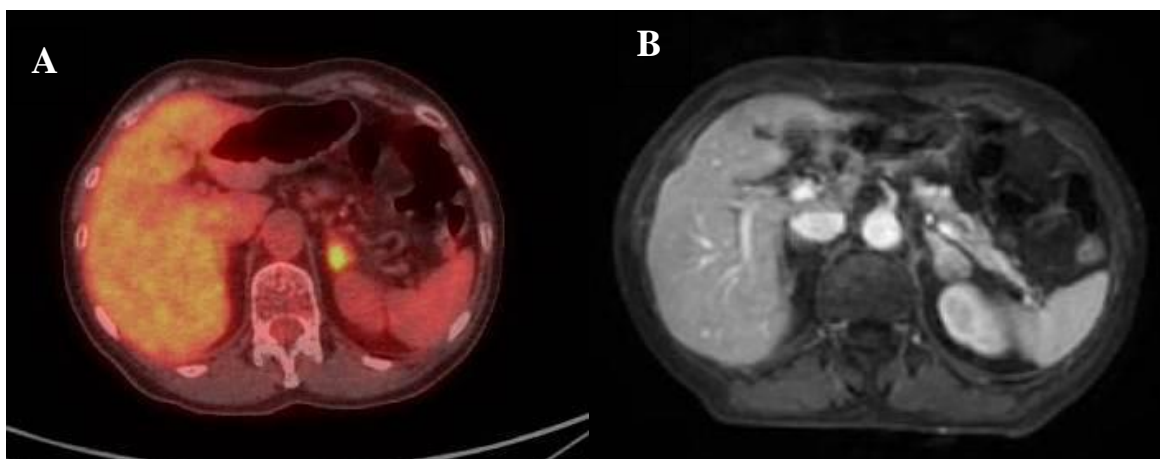


Фиг.12 А, В Макроскопски препарат на същия пациент



Фиг.13А,В Хистология на същия пациент: **А)** надбъбречна жлеза, **В)** тънко черво

Случай 2 Пациент на 58г. с извършена модифицирана радикална мастектомия в дясно през април 2009год. с аксиларна лимфна дисекция по повод на G2 инвазивен дуктален карцином (pT2N0M0). Хормоналният анализ показва Er(3+), Pr(3+), HER чрез CISH (-). Провеждана е адювантна лъчетерапия до 46Gu, терапия с Аримидекс и хормонотерапия с Аромазин. Осем месеца по-късно чрез КТ се установява тумор в белия дроб и се извършва сегментектомия на 6-ти сегмент с лимфна дисекция. Хистологичният резултат показва първичен умерено диференциран аденокарцином на белия дроб (pT1N1M0). Проведени са шест курса адювантна химиотерапия с Карботакс. Динамичното проследяване с ПЕТ-КТ не показва данни за рецидив или дисеминация на основното заболяване. На ПЕТ-КТ от април 2013год. се установява повишена метаболитна активност (SUVmax 4.1) в левия надбъбрек, който е с увеличени р-ри- 21/18мм (Фиг.14a,b). Формацията не показва хормонална активност. Извършена е ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия заедно с формацията в надбъбрека с р-ри 2см/д. Хистологичната верификация доказва метастаза от белодробен аденокарцином след имунохистохимично изследване на Er/Pr- негативни.



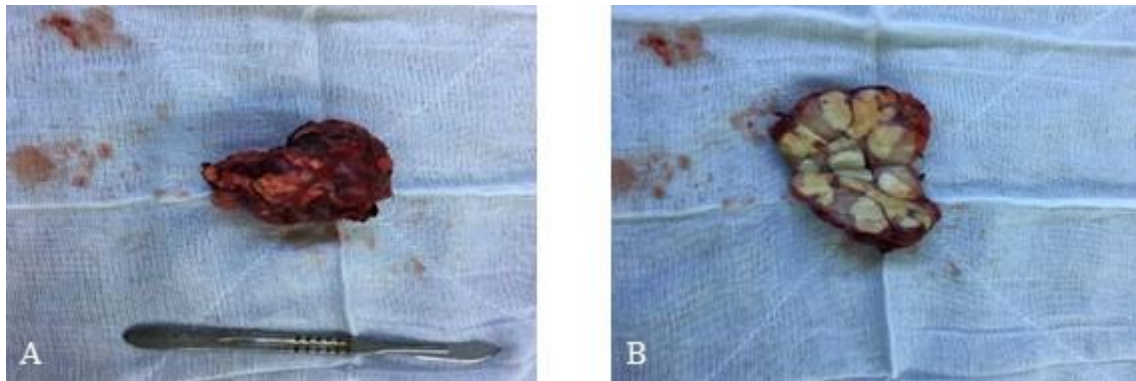
Фиг.14 А) ПЕТ/КТ изобразяваща формация в лява надбъбречна жлеза с SUVmax 4.1. В) КТ изобразяваща формация в лява надбъбречна жлеза.

Случай 3 Пациент на 65г., постъпващ в клиниката с КТ данни за мекотъканни формации в двете надбъбречни жлези (Фиг.15) Извършено е пълно хормонално изследване, доказващо първична надбъбречна недостатъчност. Започната е терапия с Дексаметазон 1г сутрин. Лабораторните изследвания включваха: Кортизол серум 8ч.-218,2nmol/l (265-835 nmol/l), Алдостерон <24pmol/l (55-470 pmol/l), Кортизол 24ч.уринен- 76.2nmol/l (38-275 nmol/l), АКГН- >485pmol/l (2.2-12.2 pmol/l), Метанефрини и Норметанефрини- нормални стойности, CRP- 48.98 mg/l (до 5 mg/l). При този пациент се извърши първо левостранна адреналектомия (Фиг.16). Хистологичният резултат доказва агресивен лимфом с профила на post-GC NHL-DLBCL с плазмобластна диференциация. Резултатът от имунохистологичното изследване показва: CD 20(+), CD 30(+), MUM 1 (+), CD 10(-), CD 3(-), Ki67- висок пролиферативен индекс- 95%. Компютърно томографското изследване на гръден кош и медиастинум е без данни за ангажиране от лимфом. Направени са ФГС и ФКС- без данни за ангажиране от туморен процес. Заключение от направената миелограма е че се налице реактивни промени, но няма инфилтрация на костния мозък от неходжкинов лимфом. Болният е

обсъден за 8 курса R- DA- EROCH+TGT. След проведени 5 курса е извършена и десностранна адреналектомия.



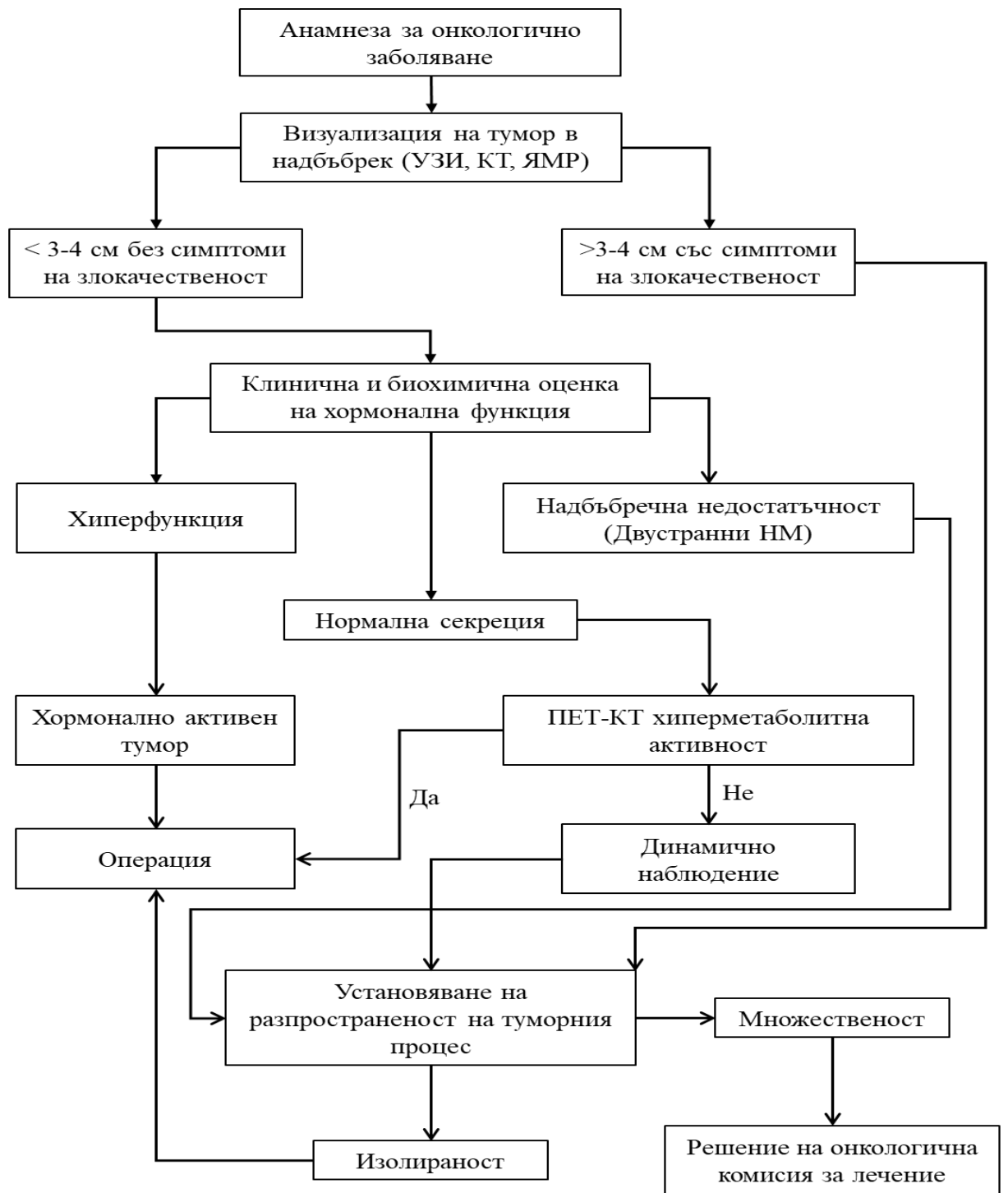
Фиг.15 КТ показващ формации в надбъбреците двустранно.



Фиг.16 Макропрепарат на пациент с НМ от В-клетъчен лимфом.

5. Алгоритъм на поведение при установени туморни формации в НЖ при онкологични пациенти

С цел по-добрата селекция на пациентите с анамнеза за злокачествено заболяване и установена туморна формация в надбъбречната жлеза изработихме алгоритъм на поведение.



Фиг.19 Алгоритъм на поведение при установяване на формация в НЖ

6. Терапевтичен подход при пациентите с установена формация в НЖ

Основният терапевтичен подход при установяване на изолирана формация на НЖ при онкологични пациенти си остава хирургичният. Потенциално радикална е адреналектомията с отстраняване и на околната мастна тъкан. Все още е спорен въпросът за целесъобразността и показанията за адреналектомия при метастази в НЖ. Причината е, че според повечето автори се касае за дисеминиране на основното заболяване. Въпреки това обаче са натрупани значителни доказателства за подобряване на преживяемостта при такива пациенти след адреналектомия, особено, когато метастазата е изолирана.

Хирургично лечение е извършено при 88.7%(n=55 от 62) от пациентите със съмнение за метастаза в НЖ при анамнеза за злокачествено заболяване. От тях при 72.7%(n=40) е доказана метастаза в НЖ от първичния карцином, а при 27.3%(n=15) е установен аденом или хиперплазия на жлезата. Останалите 11.3%(n=7 от 62), поради наличие на множество метастази включително и в НЖ са преразгледани от онкологичната комисия и са преценени за адювантна химиотерапия. Както се вижда на Табл.19 при 79.5%(n=31 от 39) от пациентите с НМ адреналектомията е извършена радикално, т.е. със статус R0, без инвазия в околната мастна тъкан. Със статус R1 са 12.8% от пациентите с инвазия в околната мастна тъкан (Табл.20). При двама от тях е извършена преди това операция по повод на изолирана метастаза (1 – резекция на сигмата, след което резекция на изолирана метастаза в левия бял дроб; 2 – резекция на метастаза в малък мозък от карцином на гърдата). Трима от болните (7.7%) са с частична резекция на НЖ (двама с извършена парциална резекция поради прирастване към бъбрек, вена кава инфериор и спинални мускули; един с биопсия на НМ поради нерезектабилност).

Табл.20 Разпределение според резекционния статус след адреналектомия при отделните видове първични тумори – n(%)

Първичен карцином	Резекционен статус			общо
	R0	R1	R2	
Колоректален	1(50.0)	1(50.0)	-	2(100.0)
Белодробен	7(58.3)	3(25.0)	2(16.7)	12(100.0)
Бъбречен	20(100.0)	-	-	20(100.0)
Рак на гърдата	-	1(100.0)	-	1(100.0)
Пикочен мехур	-	-	1(100.0)	1(100.0)
Ендометриум	1(100.0)	-	-	1(100.0)
Шийка на матката	1(100.0)	-	-	1(100.0)
В-клетъчен лимфом	1(100.0)	-	-	1(100.0)
общо оперирани	31(79.5)	5(12.8)	3(7.7)	39(100.0)

В табл.21 са представени видовете оперативни техники на адреналектомия при отделните видове първични тумори. При 35%(n=14) от пациентите с доказани НМ е извършена ендоскопска ретроперитонеална адреналектомия. При 15%(n=6 от 40)-конверсия към отворена операция чрез лумботомия поради големи размери на тумора или неовладяно кървене. Лапаротомия с широк трансверзален разрез е извършена при 27.5%(n=11). При 17.5%(n=7) от оперираните за метастази в НЖ достъпът до жлезата е чрез лумботомия.

Табл.21 Видове оперативни техники на адреналектомия по повод на НМ при отделните видове първични тумори.

Първичен карцином	REA dex	REA sin	REA bil	Biopsia supragen-lais dex	Endosco-pia sin-Block resectio	Endosco-pia dex-Block resectio	Lumbo-tomia Extir-patio tumoris partialis	Laparo-tomia	Lumbo-tomia
Колоректален	-	1(50.0)	1(50.0)	-	-	-	-	-	-
Белодробен	2(16.7)	4(33.3)	1(8.3)	1(8.3)	1(8.3)	2(16.7)	1(8.3)	-	-
Бъбречен	-	-	-	-	2(10.0)	1(5.0)	-	10(50.0)	7(35.0)
Рак на гърдата	1(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-

Пикочен мехур	1(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ендо-метриален	1(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Шийка на матката	1(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
В клетъчен лимфом	-	-	1(100.0)	-	-	-	-	-	-
Малигнен меланом	-	-	-	-	-	-	-	1(100.0)	-
общо оперирани	6(15.0)	5(12.5)	3(7.5)	1(2.5)	3(7.5)	3(7.5)	1(2.5)	11(27.5)	7(17.5)

В Табл.22 се вижда, че средният размер на НМ при колоректалния карцином е 72.0мм/д, при белодробния карцином- 48.0мм/д, а при метакронните метастази от бъбречен карцином- 57.3мм/д. Синхронните НМ от бъбречен карцином са 17 и при тях е даден общо размерът на бъбречната формация заедно с метастазата в надбъбречната жлеза- или средно 92.7мм/д (Табл.22). Средният размер на НМ при REA е 55.8мм/д (21-120мм), а при отворените операции- 82.16мм/д (45-160мм). Радикално REA е извършена и при размери на надбъбречния тумор над 100мм/д. Успехът при такъв тип щадяща миниинвазивна хирургия се дължи главно на опитността на хирурга, както и добра отграниченост на тумора от околните структури.

Данни за рецидив в ложето на НЖ след REA за надбъбречна метастаза имаше при един от пациентите (7.7%).

Табл.22 Размер на НМ при различните видове първични тумори.

вид на първичния карцином	\bar{x}	SD	мин ст-ст	макс. ст-ст
Колоректален(n=2)	72.0	67.9	24.0	120.0
Белодробен(n=12)	48.0	24.1	21.0	85.0
Бъбречен (n=3)- метакронни	57.3	9.3	47.0	65.0
Рак на гърдата	45		45	45
Пикочен мехур	63		63	63
Ендометриум	100		100	100
Шийка на матката	40		40	40

В клетъчен лимфом	100		100	100
Малигнен меланом	50		50	50
Бъбречен (n=17)- синхронни	92.7	23.1	60.0	160.0

На табл.23 е представено средното оперативно време при различните видове хирургична техника. Най-късо е при ендоскопските операции.

Табл.23 Средно оперативно време при различните оперативна техника

оперативна техника	\bar{x}	SD	мин ст-ст	макс. ст-ст
REA (n=14)	94.3	33.0	60.0	150.0
Конверсия към лумботомия (n=6)	120.0	32.9	60.0	150.0
Лапаротомия (n=11)	139.1	32.1	90.0	180.0
Лумботомия (n=8)	132.5	30.1	90.0	180.0
Биопсия (n=1)	60.0	-	60.0	60.0
Лумботомия.Парциална екстирпация на тумора (n=1)	150.0	-	60.0	60.0

Средният болничен престой след ендоскопска адреналектомия е 9.9 дни (Табл.24). Тук отбелязваме, че минималният болничен престой при този тип операции е 8 дни.

Табл.24 Среден болничен престой при различните видове оперативна техника(дни)

оперативна техника	\bar{x}	SD	мин ст-ст	макс. ст-ст
REA dex (n=14)	9.9	3.8	8.0	22.0
Ендоскопия (n=6)	12.8	2.6	10.0	17.0
Лапаротомия (n=11)	14.8	2.8	11.0	21.0
Лумботомия (n=8)	14.8	3.0	12.0	20.0
Биопсия (n=1)	8	-	8	8
Лумботомия.Парциална екстирпация на тумора (n=1)	12	-	12	12

7. Анализ на преживяемостта при пациентите с МТНЖ

– Разпределение на всички пациенти по групи: живи/починали

Откриваме статистическа зависимост между изход и наличие или липса на метастази – $\chi^2=7.396$; $p=0.013$. По-голяма част от пациентите-73.3%(n=11) с първично злокачествено заболяване, но без данни за НМ след адреналектомията са живи към крайна дата на проследяване-

01.07.2017год (Табл.25). При пациентите с НМ над 2/3 са починали- 72.3%(n=34).

Табл. 25 Разпределение по групи: живи/починали

			метастази		общо
			не	да	
причина	преживели	брой	11	13	24
		%	45.8%	54.2%	100.0%
		%	73.3%	27.7%	41.9%
	починали	брой	4	34	38
		%	10.5%	89.5%	100.0%
		%	26.7%	72.3%	58.1%
общо	брой	15	47	62	
	%	24.2%	75.8%	100.0%	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

– Преживяемост на адrenaлектомираните 40 пациенти с НМ при отделните видове първични злокачествени заболявания.

Най-многобройна е групата с бъбречен карцином- 20 болни са с медианна преживяемост от 17.5 месеца (Табл.26). От тях само 15% са живи в края на проследявания период. По-голяма част от пациентите с НМ от белодробен карцином също са починали- 75%. Всички пациенти с по един представител, с изключение на НМ от карцином на шийката на матката са преживели 100%.

Табл.26 Медианна преживяемост при адrenaлектомираните пациенти (месеци)

карцином	медианна преживяемост	мин	макс	починали n(%)	преживели n(%)
колоректален(n=2)	55.6	51.9	59.2	2(100.0)	-
белодробен(n=12)	34.4	17.3	82.1	9(75.0)	3(25.0)
бъбречен(n=20)	17.5	1.0	130.1	17(85.0)	3(15.0)
рак на гърдата	110.1	-	-	-	1(100.0)
пикочен мехур	144.1	-	-	-	1(100.0)
ендометриум	85.1	-	-	-	1(100.0)
шийка на матката	24.1	-	-	1(100.0)	-
В- клетъчен лимфом	6.8	-	-	-	1(100.0)
малигнен меланом	109.0	-	-	-	1(100.0)

– **Преживяемост на адrenaлектомираните 15 пациенти с доброкачествено заболяване на НЖ при отделните видове първични злокачествени заболявания**

На Табл.27 се вижда, че медианната преживяемост при колоректалния карцином е по-добра в сравнение с белодробния и рака на гърдата.

Табл.27 Периодът на проследяване на оперираните пациенти(мес.)

Карцином	медианна преживяемост	мин	макс	починали n(%)	преживели n(%)
Колоректален(n=3)	144.2	72.4	279.2	2(66.7)	1(33.3)
Белодробен(n=4)	24.2	10.1	29.1	2(50.0)	2(50.0)
Рак на гърдата(n=5)	120.6	68.7	147.2	5(100.0)	-
Шийка на матката	137.1	-	-	-	1(100.0)
Щитовидна жлеза	233.1	-	-	-	1(100.0)
Семином на тестиса	4.9	-	-	1(100.0)	-

– **Преживяемост на пациентите с НМ и химиотерапия при видовете първични тумори**

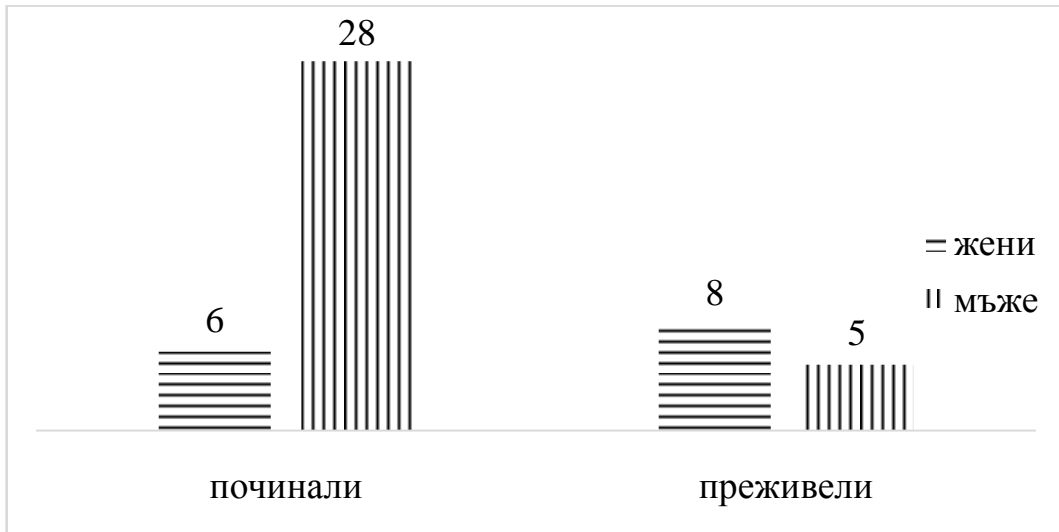
От Табл.28 се вижда, че медианната преживяемост при пациентите с белодробен карцином е 39.2 месеца като е преживял един от трима. От останалите пациенти с по един представител е видно, че само този с колоректален карцином е преживял към края на проследявания период.

Табл.28 Преживяемост при НМ и химиотерапия(месеци)

Карцином	медианна преживяемост	мин	макс	починали n(%)	преживели n(%)
Белодробен(n=3)	39.2	31.1	73.1	2(66.7)	1(33.3)
Колоректален	44.6	-	-	-	1(100.0)
Бъбречен	195.8	-	-	1(100.0)	-
Рак на гърдата	34.6	-	-	1(100.0)	-
Пикочен мехур	42.4	-	-	1(100.0)	-

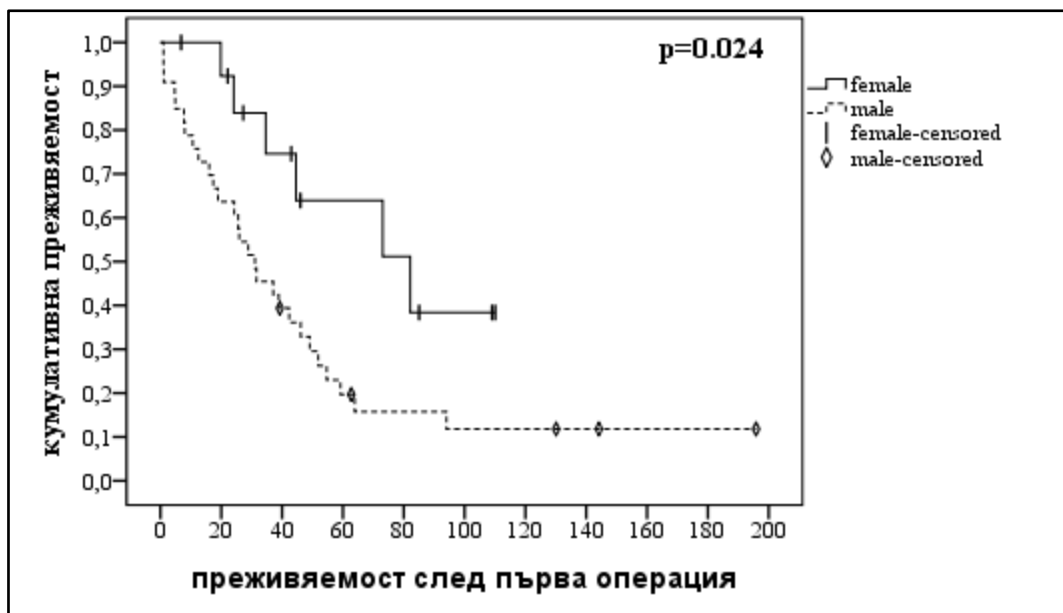
8. Анализ на преживяемостта при пациентите с НМ (n=47)

– Според пола



Фиг.17 Разпределение на изхода на пациентите с НМ според пола

Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при жените и мъжете - $\chi^2(1)=5.114$; $p=0.024$ (Фиг.17). Кривите на преживяемост са показани на Фиг.18, а медианната преживяемост в Табл.29. Преживяемостта при жените е приблизително 3 пъти по-голяма от тази при мъжете. Причината е, че преобладава процентът на НМ от бъбречен карцином от цялата група НМ с представители предимно от мъжкия пол.



Фиг.18 Криви на преживяемостта според пола

Табл.29 Разпределение на преживяемостта според пола(месеци)

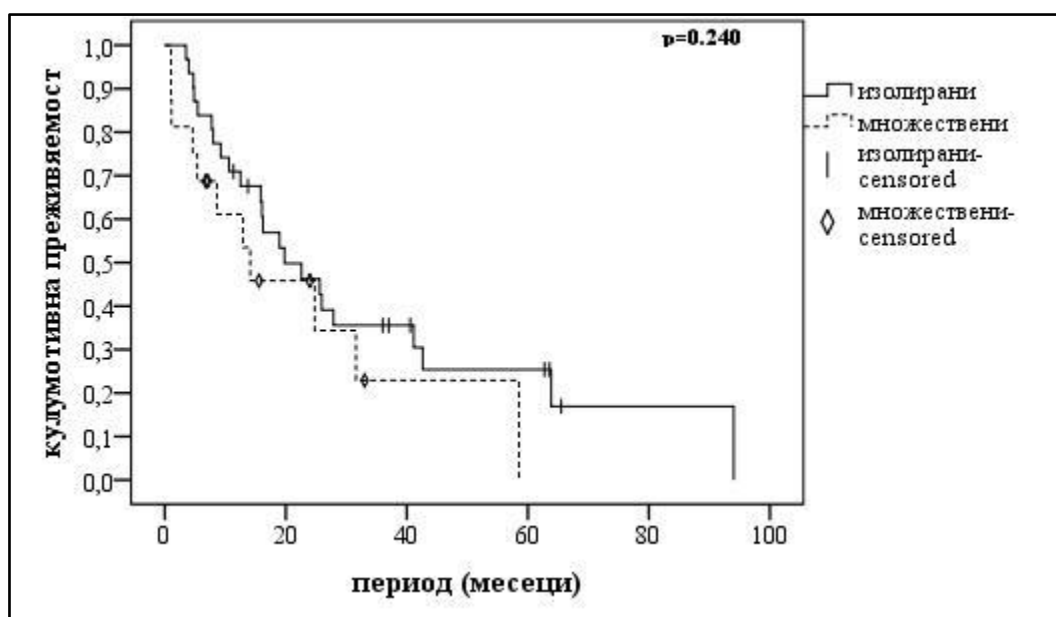
пол	медианна преживяемост	95% ДИ
жени	82.1	34.5; 129.8
мъже	31.1	18.2; 44.1

– По групи: изолирани/ множествени

От представените данни на Табл.30 се вижда, че по-голямата част от изолираните НМ – 74.2% са починали, а преживелите са 25.8%(n=8). Общата медианна преживяемост е 19.8 месеца. Множествени метастази са установени при 34%(n=16), по-голямата част от които са починали – 68.7%. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите с изолирани и множествени НМ- $\chi^2(1)=1.381$; $p=0.240$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.19, а медианната преживяемост в табл.30.

Табл.30 Преживяемост при изолирани и множествени метастази.

	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
изолирани	23 (74.2)	8(25.8)	19.8	7.8; 31.8
множествени	11(68.7)	5(31.3)	14.1	0.0; 29.9
обща	34(72.3)	13(27.7)	19.8	9.5; 30.1



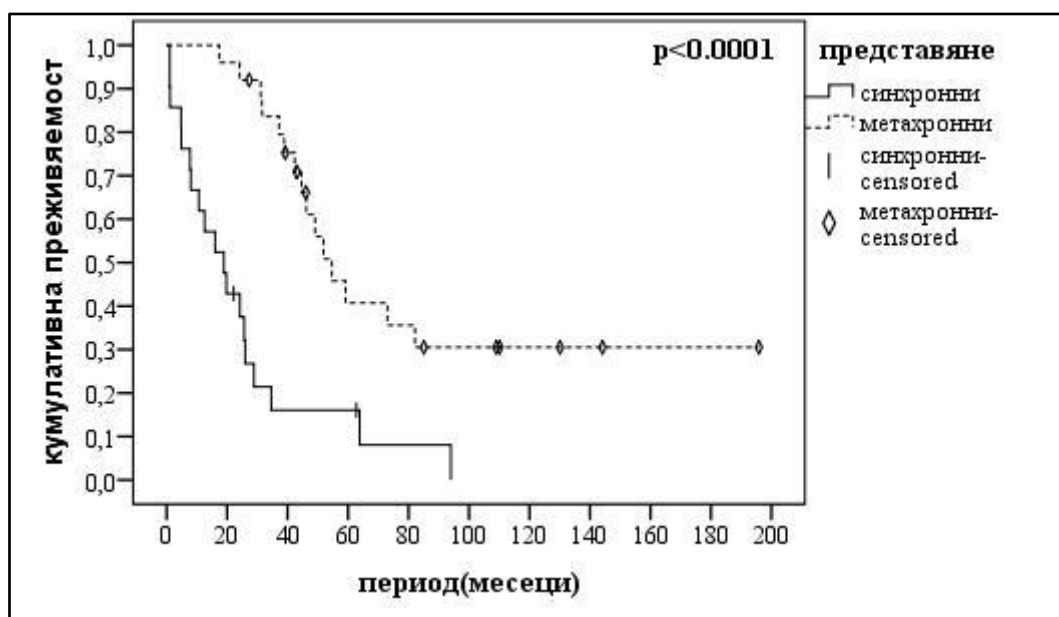
Фиг.19 Криви на преживяемост според изолирани/множествени НМ

– По групи: синхронни/ метакронни НМ

Метакронните метастази имат по-добра медианна преживяемост от синхронните (54.7 месеца срещу 18.9 месеца), като от тях са преживели 40%. Откриваме статистическа разлика в преживяемостта между синхронните и метакронните НМ - $\chi^2(1)=17.139$; $p<0.0001$. Кривите на преживяемост са показани на Фиг.20, а медианната преживяемост в Табл.31. Пациентът със В-клетъчния лимфом е изключен от анализ поради неясно първично огнище.

Табл.31 Синхронни/метакронни НМ

представяне	починали	преживели	Ме	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
синхронни	19(90.5)	2(9.5)	18.9	8.1; 29.8
метакронни	15(60.0)	10(40.0)	54.7	40.6; 68.7
обща	34(73.9)	12(26.1)	38.9	23.0; 54.9



Фиг.20 Криви на преживяемостта според представянето

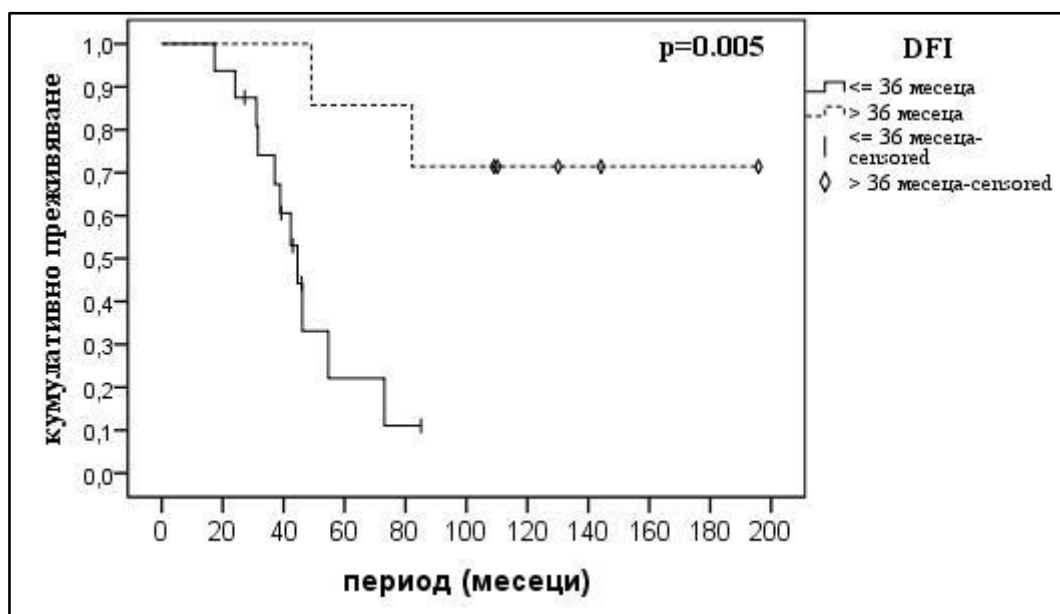
– По групи: DFI<36 месеца / DFI > 36 месеца при метакронните НМ.

Откриваме статистическа разлика в преживяемостта между пациентите с DFI под и над 36 месеца при метакронните НМ- $\chi^2(1)=7.968$;

$p=0.005$. Значително по-голяма е медианната преживяемост при $DFI>36$ месеца- 114.6 месеца, в сравнение с $DFI\leq 36$ месеца- 47.7 месеца. Кривите на преживяемост са показани на фиг.21, а медианната преживяемост в Табл.32. Двама пациенти са изключени от анализ, поради извършени белодробни резекции на изолирани белодробни метастази преди установяването на изолирани НМ. Средният DFI при всички пациенти е 35.4 месеца, а медианната стойност на DFI- 20.2 месеца (1.0;180.3).

Табл.32 Разпределение изхода на пациентите с метакронни метастази според DFI

DFI	починали	преживели	Mean	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
≤ 36 месеца	11(68.7)	5(31.3)	47.7	36.9; 58.4
> 36 месеца	2(28.6)	5(71.4)	114.571	40.6; 202.7
обща	13(56.5)	10(43.5)	64.6	23.0; 54.9



Фиг.21 Криви на преживяемостта според DFI при метакронните НМ

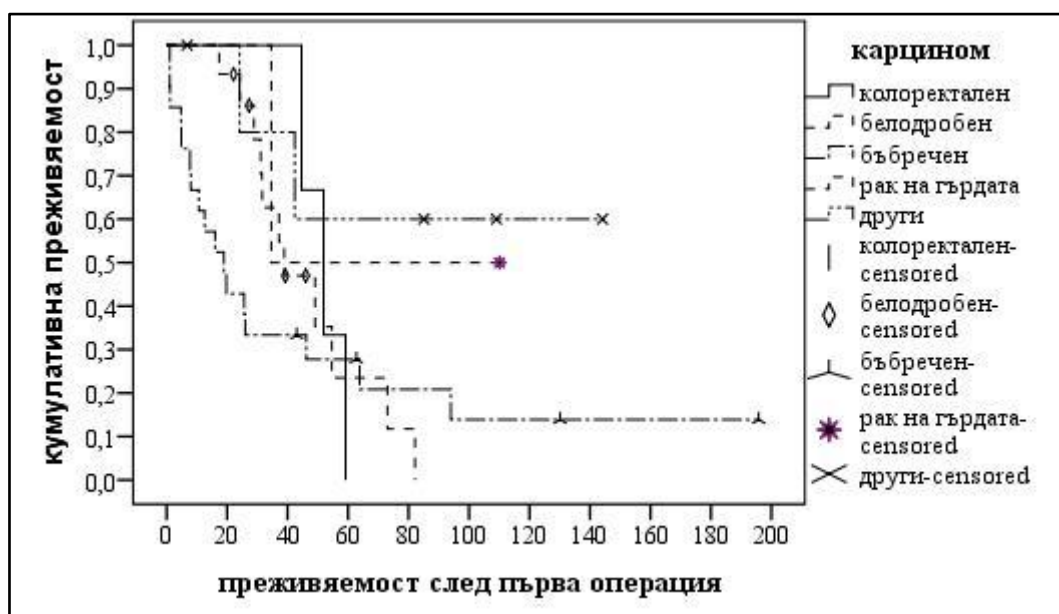
– Според вида на първичния тумор

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта между пациентите с НМ в зависимост от вида на първичния карцином- $\chi^2(4)=5.806$; $p=0.214$. Кривите на преживяемостта са показани на Фиг.22, а

средната преживяемост в Табл.33 Най-дълга е средната преживяемост при рака на гърдата, следван от колоректалния карцином, а най-лоша е при белодробния карцином.

Табл.33 Разпределение изхода на пациентите с НМ според вида на тумора

карцином	починали	преживели	Mean	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
колоректален	3(100.0)	0(0.0)	51.9	43.6; 60.2
белодробен	11(73.3)	4(26.7)	46.5	34.5; 58.4
бъбречен	17(81.0)	4(19.0)	48.3	19.1; 77.4
рак на гърдата	1(50.0)	1(50.0)	72.4	20.1; 124.7
други	2(33.3)	4(66.7)	99.8	51.9; 147.7
общо	34(72.3)	13(27.7)	63.4	42.9; 83.9



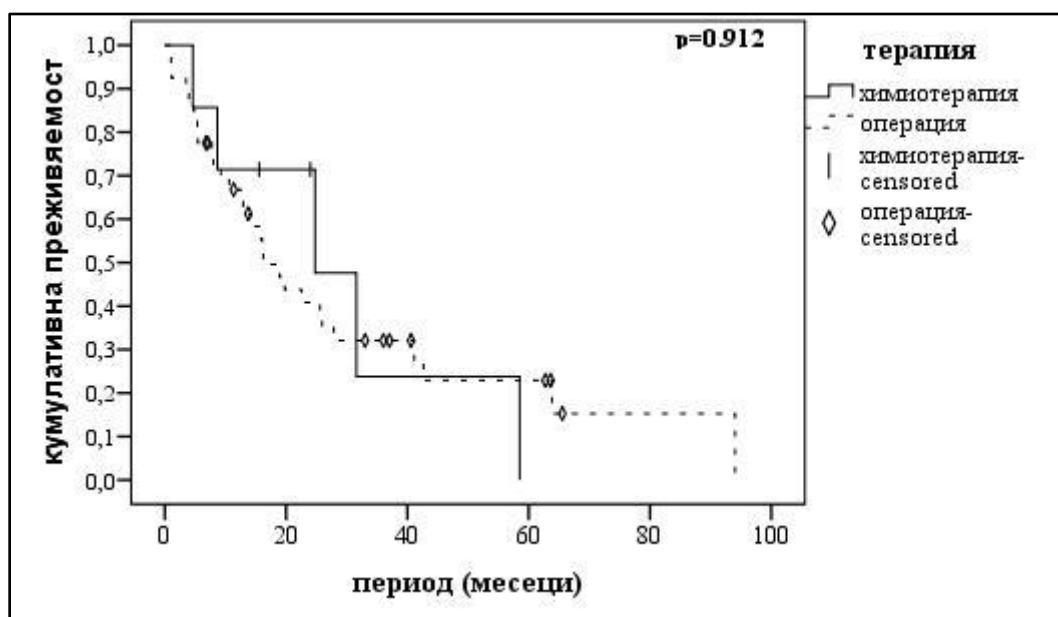
Фиг.22 Криви на преживяемост според вида на първичния тумор

– Според терапевтичния метод при НМ

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите на химиотерапия и тези, които са оперирани - $\chi^2(1)=0.012$; $p=0.912$. Кривите на преживяемост са показани на Фиг.23, а медианната преживяемост в Табл.34.

Табл.34 Разпределение изхода на пациентите с НМ според вида на лечението

лечение	починали	преживели	Ме	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
химиотерапия	5(71.4)	2(28.6)	24.8	3.5; 46.1
операция	29(72.5)	11(27.5)	16.2	10.7; 21.7
общо	34(72.3)	13(27.7)	19.8	9.5; 30.1



Фиг.23 Криви на преживяемостта според терапията

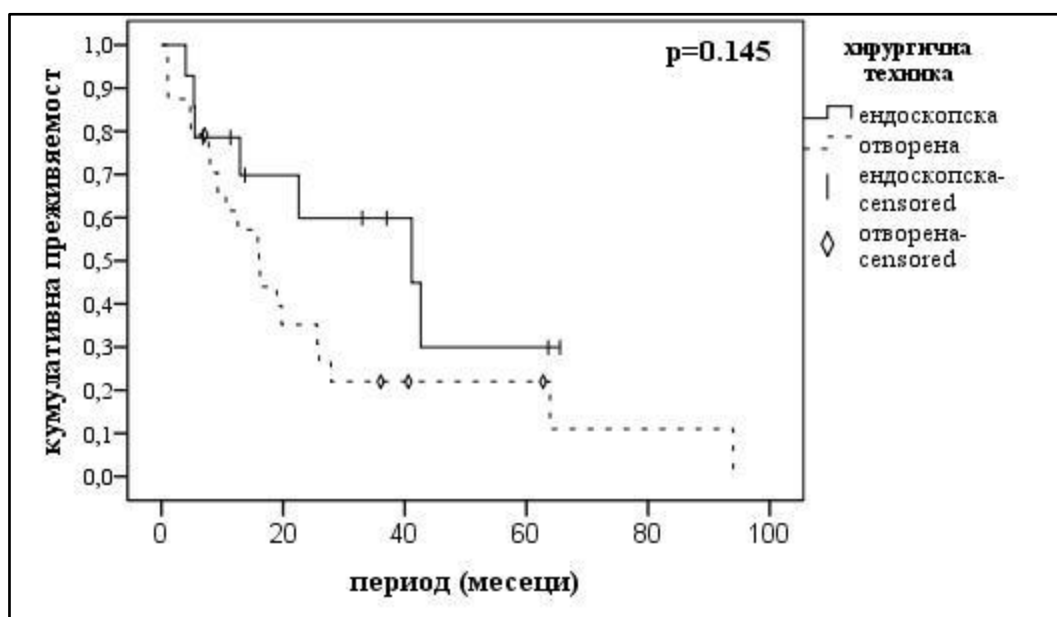
9. Анализ на преживяемостта при пациентите след адреналектомия за НМ (n=40)

– Според хирургичната техника на адреналектомия

От Табл.35 се вижда, че медианната преживяемост при ендоскопските операции е доста по-добра в сравнение с отворените (41.1 месеца срещу 16.1 месеца), но разликата не е статистическа значима- $\chi^2(1)=2.121$; $p=0.145$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.24, а медианната преживяемост в табл.35 При ендоскопката адреналектомия са преживели 50% от пациентите, докато при отворените едва 16.7%.

Табл.35 Разпределение изхода на пациентите с НМ според хирургичната техника

хирургична техника	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
REA	7(50.0)	7(50.0)	41.1	0.3; 82.0
отворена	20(83.3)	4(16.7)	16.1	10.4; 21.7
обща	27(71.1)	11(28.9)	18.9	10.1; 27.8



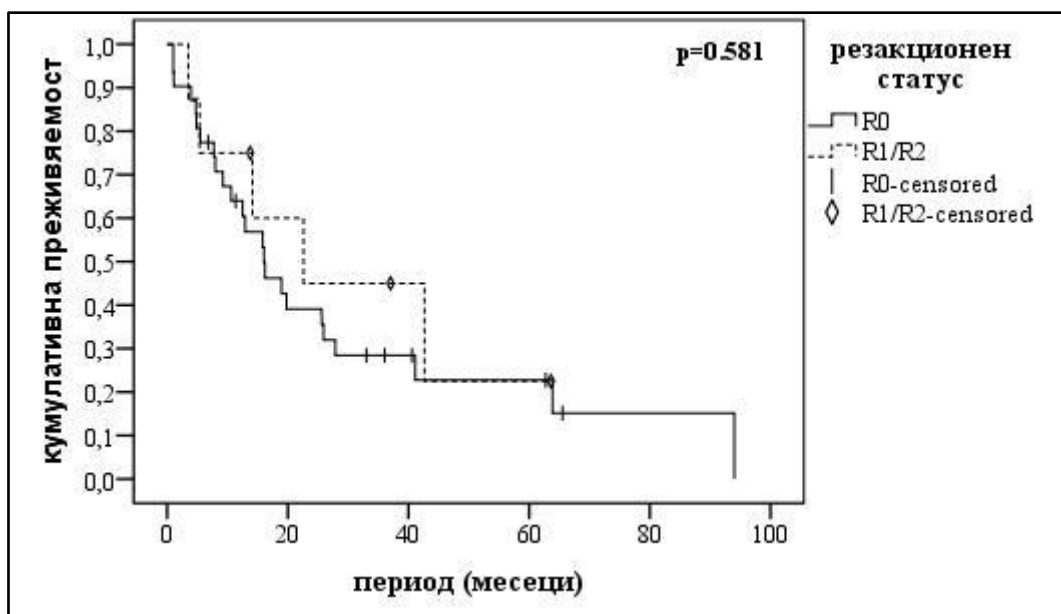
Фиг.24 Криви на преживяемостта според хирургичната техника

– Според резекционния статус след адреналектомия

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите оперирани за НМ в зависимост от резекционния статус - $\chi^2(1)=0.304$; $p=0.581$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.33, а медианната преживяемост в табл.36.

Табл.36 Разпределение изхода на пациентите с НМ според резекционния статус

статус	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
R0	24(77.4)	7(22.6)	16.1	8.4; 23.7
R1/R2	5(62.5)	3(37.5)	22.6	1.8; 43.4
Общо	29(72.5)	10(27.5)	16.2	10.7; 21.7



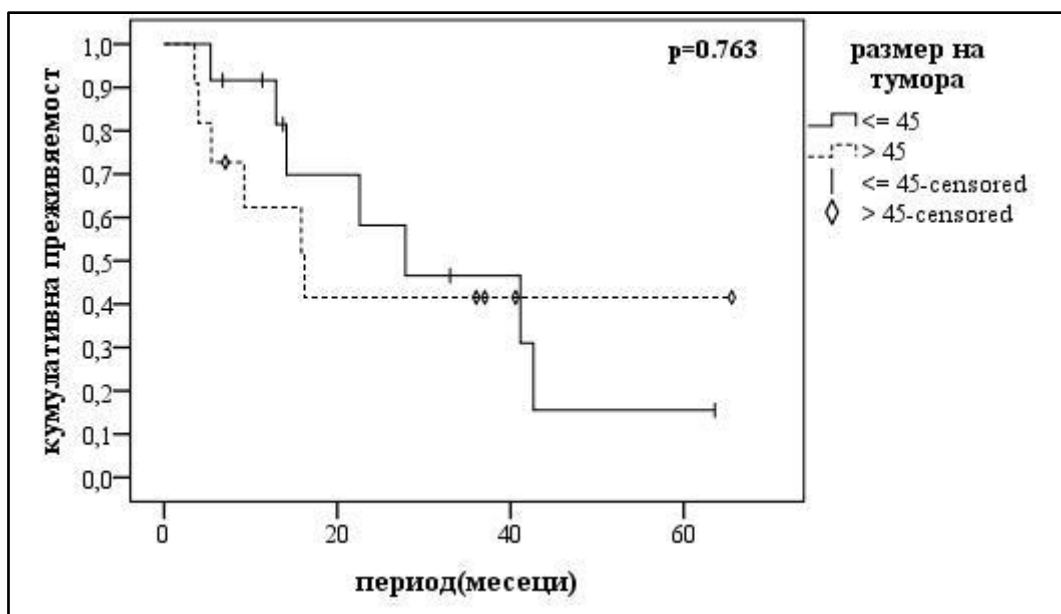
фиг.25 Криви на преживяемост според вида на резекционния статус

– Според размер на НМ след адреналектомия

В този анализ са изключени 17 пациенти със синхронни НМ от бъбречен карцином, при които е даден общо размера на бъбречния тумор с НМ. От Табл.37 се вижда, че над половината от пациентите, независимо от размера на тумора са починали. При пациентите с размер на тумора ≤ 45 мм медианната преживяемост е малко по-добра – 27.9 месеца в сравнение с тези >45 мм- 16.2 месеца. Въпреки това не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи: $\chi^2(1)=0.091$; $p=0.763$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.26, а медианната преживяемост в табл.3.

Табл.37 Разпределение изхода на оперираните пациенти с НМ според размера на тумора (без синхронните бъбречни метастази).

размер	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
≤ 45 mm	7(58.3)	5(41.7)	27.9	5.5; 50.2
> 45 mm	6(54.5)	5(45.5)	16.2	5.9; 26.5
обща	13(56.5)	10(43.5)	27.9	4.4; 51.3



Фиг.26 Криви на преживяемост според размера на надбъбречния тумор

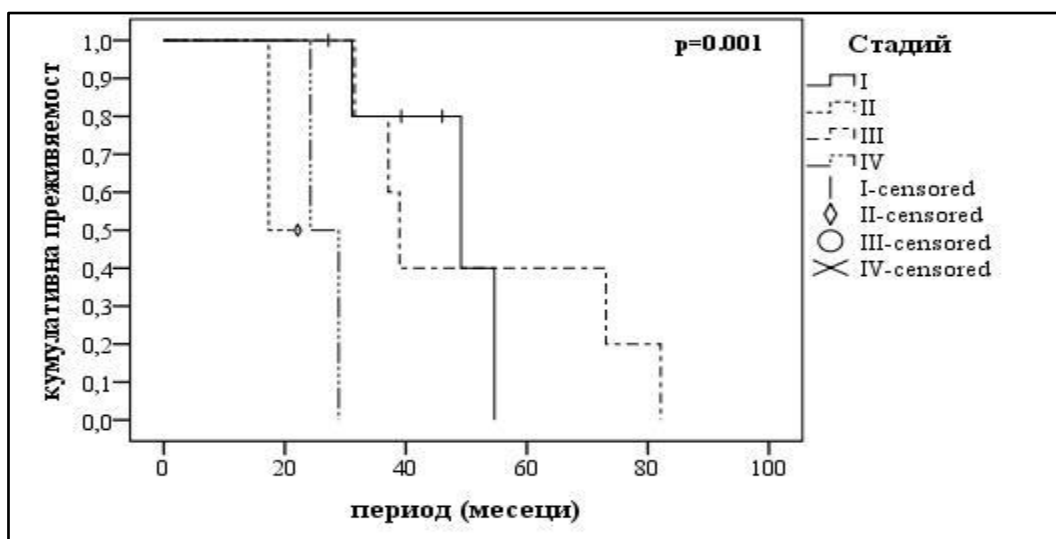
10. Анализ на преживяемостта при пациентите с белодробни НМ (n=15)

– Според стадия на първичния тумор

Медианната преживяемост при пациентите в III стадий е по-добра от тези в I стадий. Важно е да отбележим, че 80% от тях (n=5 в III стадий) освен белодробна резекция са получили и химиотерапия като допълващо лечение, а 40% и адювантна лъчетерапия. При 20% (n=3 от 15) е проведено единствено химиотерапевтично лечение при установяването на НМ. Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при пациентите според различните стадии - $\chi^2(4)=15.975$; $p=0.001$. Кривите на преживяемост са представени на фиг.27, а средната преживяемост в табл.38.

Табл.38 Разпределение изхода на оперираните пациенти с НМ според стадия на белодробния карцином

стадий	починали n(%)	преживели n(%)	Me	95%ДИ
I	3(50.0)	3(50.0)	47.7	38.1; 57.4
II	1(50.0)	1(50.0)	19.7	16.4; 23.1
III	5(100.0)	0(0.0)	52.6	32.2; 72.9
IV	2(100.0)	0(0.0)	26.6	22.0; 31.2
обща	11(73.3)	4(26.7)	46.5	34.5; 58.4



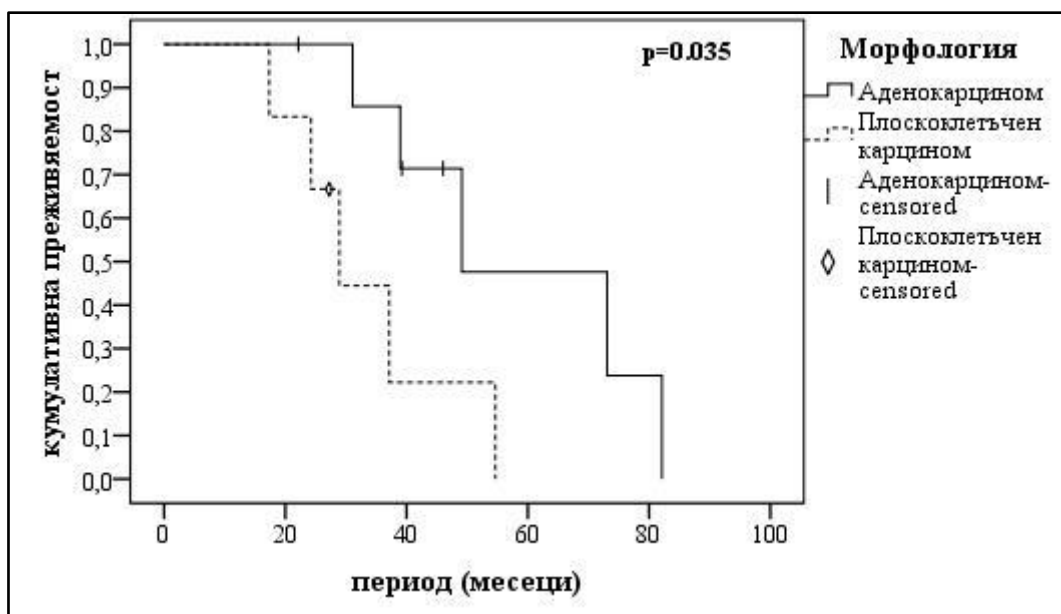
Фиг.27 Криви на преживяемост при пациентите с НМ от белодробен карцином според стадия

– Според хистологията на белодробния карцином

Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при пациенти от двете групи – $\chi^2(1)=4.437$; $p=0.035$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.28, а медианната преживяемост в табл.39. Значително по-добра медианна преживяемост се наблюдава при белодробния аденокарцином- 49.1 месеца, в сравнение с плоскоклетъчния вариант- 28.9 месеца.

Табл.39 Разпределение изхода на пациентите с НМ от белодробен карцином според морфология

хистология	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
аденокарцином	5(62.5)	3(37.5)	49.1	17.5; 80.8
плоскоклетъчен карцином	5(83.3)	1(16.7)	28.9	19.8; 38.1
обща	10(71.4)	4(28.6)	49.1	32.0; 66.2



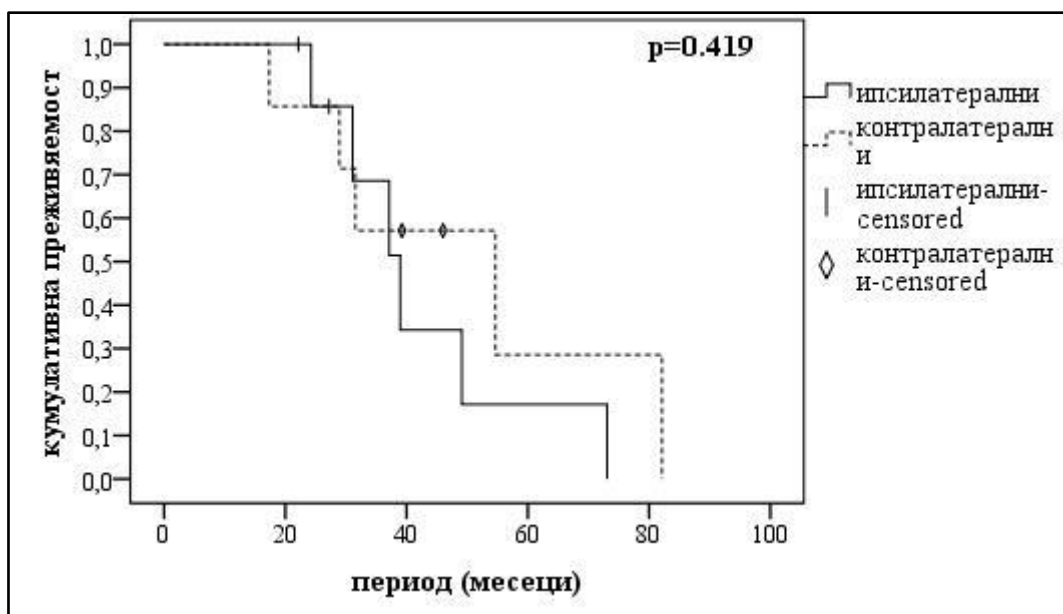
Фиг.28 Криви на преживяемост при пациенти с белодробни НМ според хистологията

– По групи: ипсилатерални/ конралатерални

При пациентите с НМ от белодробен карцином, 1/4 с ипсилатерални и над 1/4 с конралатерални са преживели през наблюдавания период. Не установихме статистическа разлика в преживяемостта между двете групи- $\chi^2(1)=0.653$; $p=0.419$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.29, а медианната преживяемост е отразена в табл.40. Наблюдаваме по-добра медианна преживяемост при пациентите с конралатерални белодробни НМ- 54.7 месеца срещу 38.9 месеца при ипсилатералните НМ.

Табл.40 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ по групи: ипсилатерални/конралатерални

представяне	починали	преживели	Ме	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
ипсилатерални	6(75.0)	2(25.0)	38.9	30.2; 47.7
конралатерални	5(71.4)	2(28.6)	54.7	19.4; 89.9
обща	11(73.3)	4(26.7)	38.9	21.5; 56.3



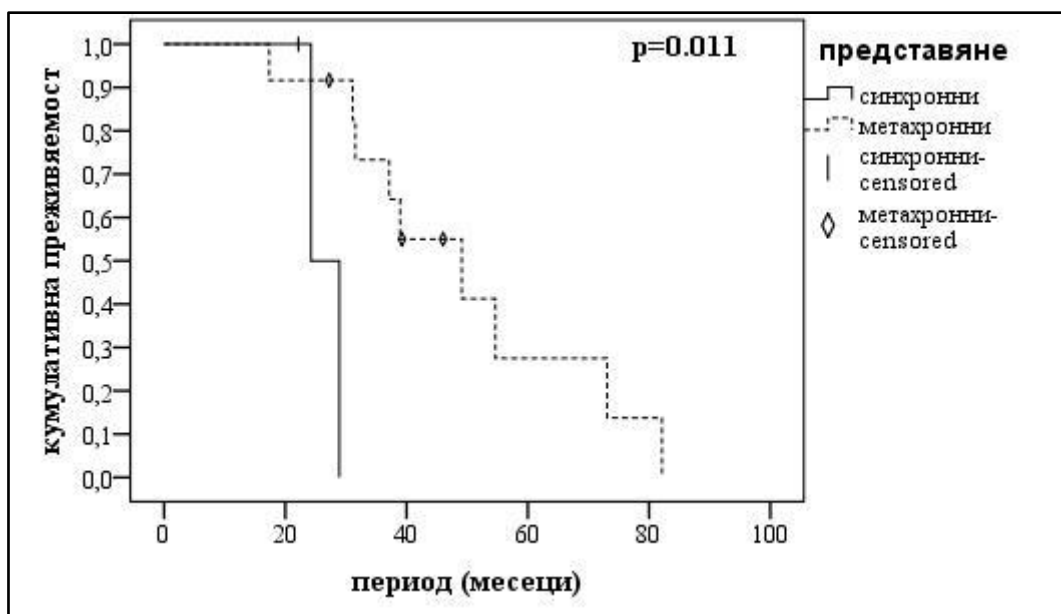
Фиг.29 Криви на преживяемост при пациенти с ипсилатерални и контралатерални белодробни метастази

– По групи: синхронни/ метакронни белодробни НМ

Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи- $\chi^2(1)=6.488$; $p=0.011$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.30, а средната преживяемост в табл.41. Наблюдаваме значително по-добра средна преживяемост при метакронните НМ- 49.8 месеца в сравнение със синхронните- 26.6 месеца.

Табл.41 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ по групи: синхронни/метакронни

представяне	починали	преживели	Mean	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
синхронни	2(66.7)	1(33.3)	26.6	22.0; 31.2
метакронни	9(75.0)	3(25.0)	49.8	36.0; 63.0
обща	11(73.3)	4(26.7)	46.5	34.5; 58.4



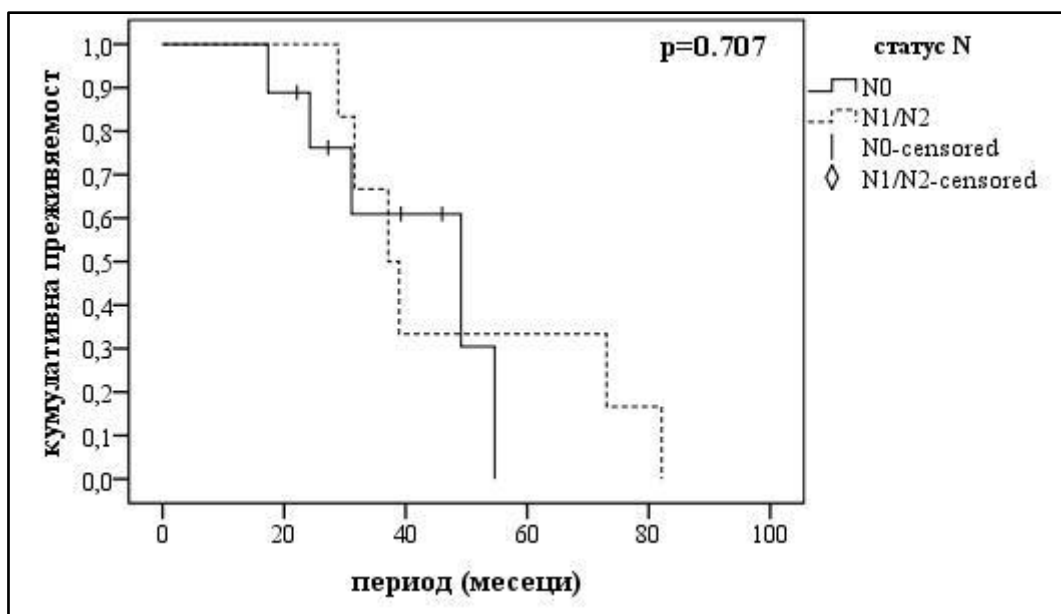
Фиг.30 Криви на преживяемост при пациентите с белодробни НМ по групи: синхронни/метахронни.

– Според лимфновъзловия статус: N0 и N1/N2

Не установихме статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи - $\chi^2(1)=0.141$; $p=0.707$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.31, а медианата преживяемост в Табл.42. Наблюдаваме по-добра медианна преживяемост при пациентите с N0 статус- 49.1 месеца, в сравнение с групата N1/N2- 37.1 месеца.

Табл.42 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ според N0 иN1/N2 статуса

Лимфновъзлов статус	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
N0	5(55.6)	4(44.4)	49.1	22.1; 76.2
N1/N2	6(100.0)	0(0.0)	37.1	28.3; 46.0
Общо	11(73.3)	4(26.7)	38.9	21.5; 56.3



Фиг.31 Криви на преживяемост при пациенти с белодробни НМ при N0 и N1/N2 статус

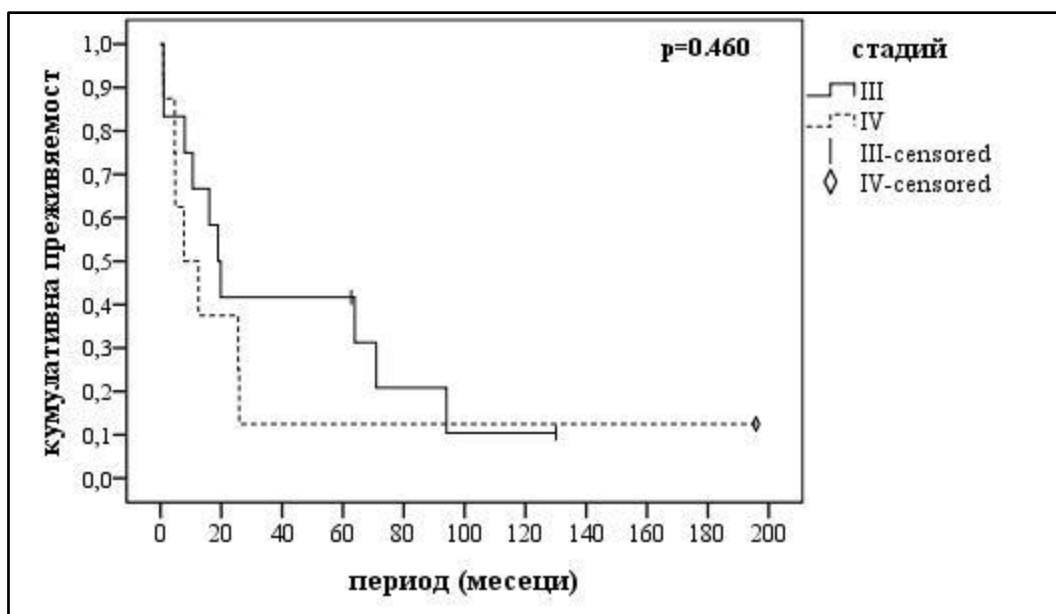
11. Анализ на преживяемостта при пациентите с НМ от бъбречен карцином

– Според стадия на бъбречния карцином

Един от пациентите е бил във II стадий на заболяването, поради което е изключен за целите на анализа. Няма статистическа разлика в преживяемостта при отделните стадии - $\chi^2(1)=0.545$; $p=0.460$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.32, а медианната преживяемост в табл.43. Медианната преживяемост при пациентите в III стадий е приблизително 2,5 пъти по-добра от тази при IV стадий.

Табл.43 Разпределение изхода на пациенти с НМ от бъбречен карцином според стадия

стадий	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
III	10(83.3)	2(16.7)	18.9	12.6; 25.3
IV	7(87.5)	1(12.5)	7.8	0.0; 18.4
обща	17(85.0)	3(15.0)	16.1	2.0; 30.1



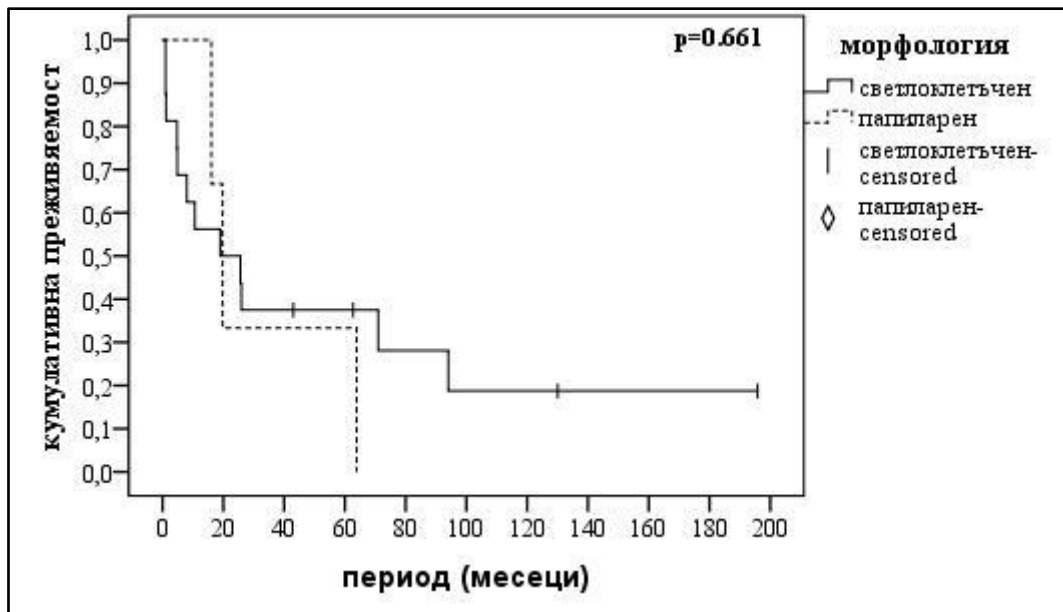
Фиг.32 Криви на преживяемост при пациентите с бъбречни НМ според стадия

– Според хистологията на бъбречния карцином

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите с различен хистологичен вид- $\chi^2(1)=0.192$; $p=0.661$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.33, а медианната преживяемост в табл.44. Медианната преживяемост и при двата варианта е почти по равна.

Табл.44 Разпределение изхода на пациенти с НМ от бъбречен карцином според хистологията

хистология	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
светлоклетъчен	12(75.0)	4(25.0)	18.9	0.0; 48.3
папиларен	3(100.0)	0(0.0)	19.8	13.8; 25.8
общо	15(78.9)	4(21.1)	19.8	6.2; 33.4



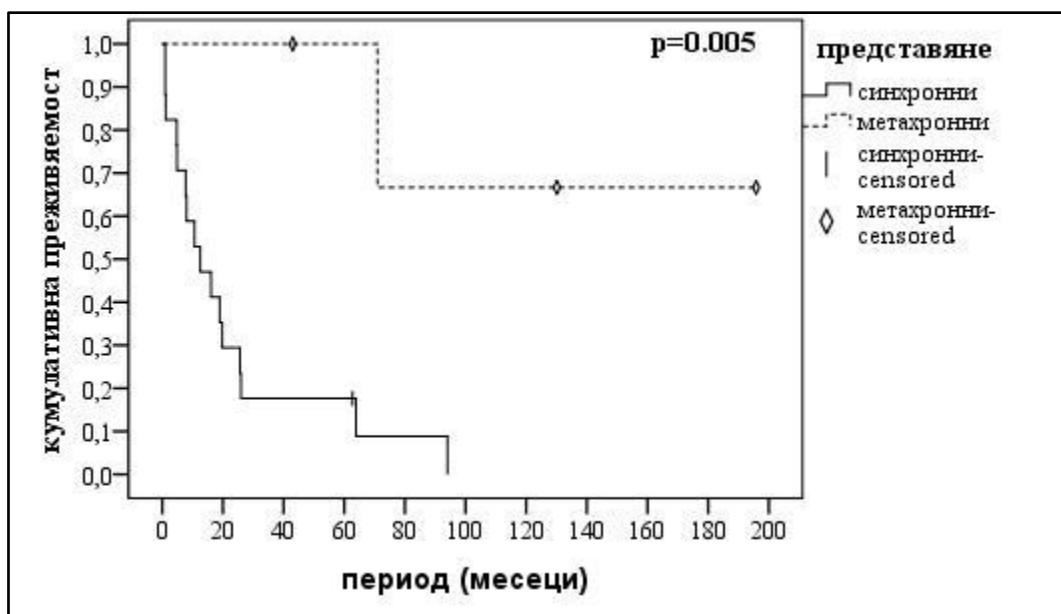
Фиг.33 Криви на преживяемостта при пациенти с белодробни метастази според представянето

– По групи: синхронни/метахронни бъбречни НМ

Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи - $\chi^2(1)=7.884$ $p=0.005$. Кривите на преживяемост са показани на фиг.34, а средната преживяемост в табл.45.

Табл.45 Разпределение изхода на пациентите с НМ от бъбречен карцином по групи: синхронни/метахронни.

представяне	починали	преживели	Mean	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
синхронни	16(94.1)	1(5.9)	23.2	9.5; 37.0
метахронни	1(25.0)	3(75.0)	154.2	87.6; 220.8
общо	17(81.0)	4(19.0)	48.9	20.1; 77.7



Фиг.34 Криви на преживяемост при пациенти с бъбречни тумори според представяне

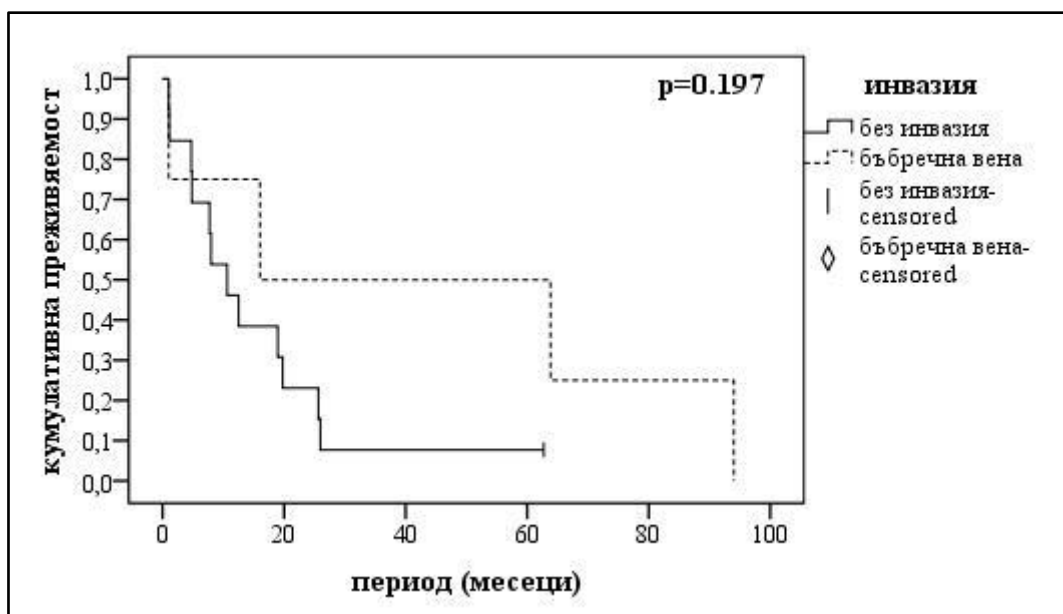
12. Анализ на преживяемостта при синхронните НМ от бъбречен карцином

– Според инвазия на бъбречната вена

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта между двете групи - $\chi^2(1)=1.668$; $p=0.197$.

Табл.46 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином според инвазия в бъбречната вена

инвазия	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
без инвазия	12(92.3)	1(7.7)	10.6	5.0; 16.2
със инвазия	4(100.0)	0(0.0)	16.1	0.0; 77.6
общо	16(94.1)	1(5.9)	12.5	1.7; 23.4



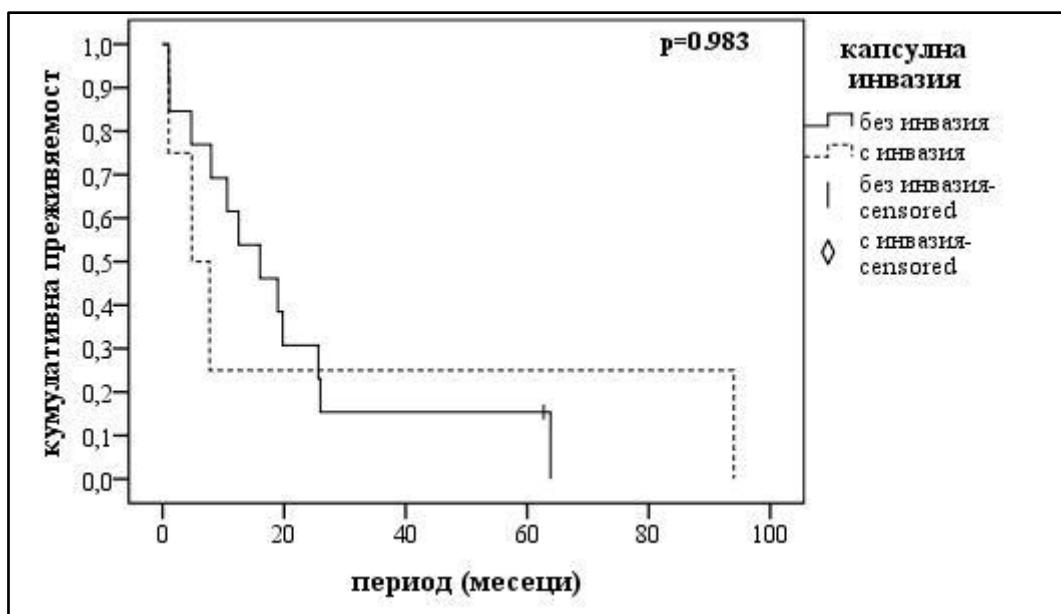
фиг.35 Криви на преживяемост при пациентите със синхронни НМ според инвазия в бъбречната вена

– Според инвазия в капсулата на бъбрека

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта между двете групи- $\chi^2(1)=0.001$; $p=0.983$. Установяваме приблизително три пъти по-добра медианна преживяемост при пациентите без капсулна инвазия- 16.1 месеца срещу 4.8 месеца.

Табл.47 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином според капсулната инвазия

капсулна инвазия	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
без инвазия	12(92.3)	1(7.7)	16.1	6.3; 25.8
с инвазия	4(100.0)	0(0.0)	4.8	0.0; 11.4
общо	16(94.1)	1(5.9)	12.5	1.7; 23.4



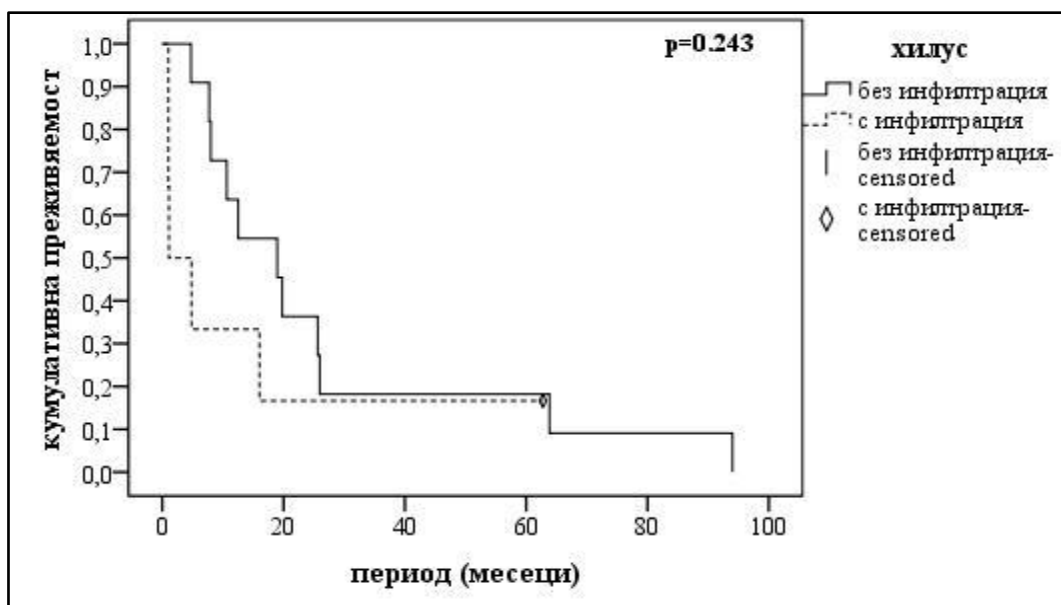
Фиг.36 Криви на преживяемост при пациенти със синхронни НМ при липса или наличие на капсулна инвазия

– Според инфилтрация в хилуса на бъбрека

Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при двете групи- $\chi^2(1)=1.361$; $p=0.243$. Установяваме 17 пъти по-добра медианна преживяемост при пациентите без инфилтрация.

Табл.48 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ според инвазия в хилуса

хилус	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
без инфилтрация	11(100.0)	0(0.0)	18.9	9.0; 28.8
с инфилтрация	5(83.3)	1(16.7)	1.1	0.0; 5.7
общо	16(94.1)	1(5.9)	12.5	1.7; 23.4



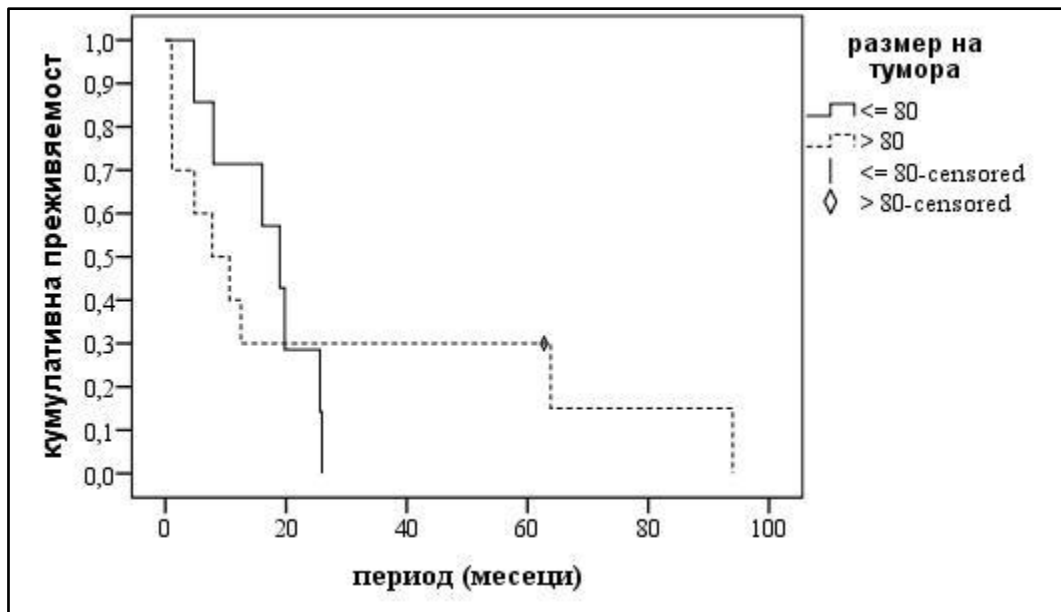
Фиг.37 Криви на преживяемост при пациентите със синхронни НМ според инфилтрация в хилуса на бъбрека

– Според размера на бъбречния тумор

Извършихме отделен анализ при пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином според размера на целия тумор, тъй като при тях НЖ е отстранена едновременно с бъбрека. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи - $\chi^2(1)=0.027$; $p=0.870$. Медианната преживяемост (табл.49) при размер на тумора по-малък от 80мм/д е приблизително 2.5 пъти по-добра от тези над 80мм/д.

Табл.49 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ според размера на бъбречния тумор

хилус	починали	преживели	Me	95%ДИ
	n(%)	n(%)		
≤ 80	7(100.0)	0(0.0)	18.9	11.5; 26.4
> 80	9(90.0)	1(10.0)	7.8	0.0; 16.7
общо	16(94.1)	1(5.9)	12.5	1.7; 23.4



Фиг.38 Криви на преживяемост при пациентите със синхронни НМ според размера на бъбречния тумор

Анализ на преживяемостта на първата, третата и петата година.

Разглеждайки данните от Табл.50 на общата преживяемост във времето виждаме по-добра едногодишна преживяемост при белодробните НМ в сравнение с бъбречните, но към края на 5-та година се наблюдава значителен спад на преживяемостта при белодробните НМ. По отношение на терапевтичния подход наблюдаваме по-добра обща преживяемост на 1-та година при пациентите на химиотерапия, но по-лоша на 5-та година в сравнение с адреналектомираните пациенти.

Общата преживяемост при всички пациенти с НМ, независимо от терапевтичния подход е 83% в края на първата година, с по-голям процент на смъртност между първата и края на третата година в сравнение с периода между третата и петата година. Към края на третата година общата преживяемост е 54%, а към края на петата- 30%.

Анализирайки общата преживяемост при групите пациенти с метакронни и синхронни НМ наблюдаваме по-добра преживяемост при метакронните НМ и през всичките години.

Табл.50. Анализ на обща преживяемост във времето.

пациенти	брой	обща преживяемост		
		1 год.	3 год.	5 год.
с метастази и бъбречен тумор	21	0.62	0.33	0.28
с метастази и белодробен тумор	15	1.00	0.63	0.23
НМ с адреналектомия	40	0.80	0.50	0.29
НМ на химиотерапия	7	1.00	0.71	0.18
с НМ	47	0.83	0.54	0.30
синхронни НМ	21	0.62	0.16	0.16
метахронни НМ	25	1.00	0.84	0.41
всички	62	0.84	0.60	0.42

Обобщени резултати на водещи школи, лекували пациенти с МТНЖ.

Табл.51 Обобщени резултати на водещи школи

Автори	Вид на първичния тумор			Оперативно време	Среден размер на НМ	5год преживяемост
	Белодробен	Бъбречен	Колоректален			
				Mean (min)	Mean(см)	%
Todorov et al	15(31.9)	21(44.7)	3(6.4)	94.3(60-150)	6.9(2.1-16.0)	30
Marangos et al[18]	5(16.1)	9(29.0)	12(38.7)	104(50-230)	6(1.5-16.0)	-
Kebebew et al[19]	8(61.5)	3(23.1)	1(7.7)	166(90-225)	4.8(1.5-12.0)	-
Castillo et al[41]	13(40.6)	9(28.1)	2(6.3)	87(40-240)	5.1(2.5-9.0)	-
Muth et al[45]	5(16.7)	9(30.0)	4(13.3)	-	-	22.5
Paunovic et al [46]	20(64.5)	2(6.5)	5(16.1)	-	9.28(4.5-22.0)	34
Piedrola	7(58.3)	3(25.0)	2(16.7)	150(90-206)	4.5(1.3-	-

et al[47]					8.5)	
Kim et al [48]	17(45.9)	9(24.3)	5(13.5)	-	-	24
Gryn et al[52]	11(24.4)	20(44.4)	3(6.7)	162(±75.1)	4.8(±34.7)	51.5

Унивариантен и мултивариантен анализ на обща преживяемост при пациентите с метастази в НЖ.

С цел определяне на прогностични фактори за обща преживяемост сме изработили унивариантен и мултивариантен анализи при пациентите с НМ. От табл.52 се вижда, че съществува статистическа разлика в преживяемостта между двата пола с по-голям риск за смъртност при мъжете с HR от 2.67(p=0.030). Метахронните НМ се асоциират с продължителна преживяемост и при двата анализа с HR от 4.003 при синхронните НМ (p<0.0001). Наблюдаваме статистически сигнификантна разлика в преживяемостта при пациентите с НМ в зависимост от продължителността на интервала свободен от заболяване (DFI). При групата пациенти с метакронни НМ и DFI≤36 месеца се наблюдава значително по-лоша преживяемост с HR от 7.61 (p=0.012) при унивариантния анализ и HR от 10.76 (p=0.006) при мултивариантния. Не установяваме статистическа разлика в преживяемостта при отделните видове първични тумори. Не наблюдаваме връзка между преживяемост и възраст, терапевтичен подход, резекционен статус.

Табл.52. Унивариантен и мултивариантен анализ на обща преживяемост

Фактор	N(%)	Univariate Analysis (p-value)	Hazard ratio	Multivariate Analysis (p-value)	Hazard ratio
Пол		0.030		0.067	
Жени	14(29.8)		1		
Мъже	33(70.2)		2.674		
Възраст		0.254		n.s.	
≤ 55	23(48.9)				
> 55	24(51.1)				
Първичен тумор		0.275			
Белодробен карцином	15(31.9)	1			
Бъбречен карцином	21(44.7)	0.402			
колоректален	3(6.4)	0.984			
Рак на гърдата	2(4.3)	0.405			
Други	6(12.8)	0.136			
Представяне		<0.0001		n.s	
Метахронни	25(54.3)		1		
Синхронни	21(45.7)		4.003		
Лечение		0.523		n.s.	
хумиотерапия	7(14.9)				
оперирани	40(85.1)				
Изолираност		0.709		n.s.	
изолирани	31(66.0)				
множествени	16(34.0)				
Резекционен статус		0.226		n.s.	
R0	32(80.0)				
R1	8(20.0)				
DFI		0.012		0.006	
>36 months	7(30.4)		1		1
≤36 months	16(69.6)		7.611		10.775

Обсъждане на резултатите

Големият прогрес в лабораторната и особено в топичната диагностика на надбъбречните заболявания доведе до лавинообразен ръст в процента на тези болни. До неотдавна клиницистите смятаха случаите на метастатично ангажиране на надбъбречната жлеза като *casus incurabilis*. Бързо развиващите се хирургични методи за адреналектомия, с особено повишен интерес към ендоскопската хирургия, както и високите достижения на съвременната онкохимиотерапия внасят лъч надежда и оптимизъм при лечението на такива болни. Съществува реална възможност за ефективно лечение на МТНЖ, които по-рано се считали за обречени. За реализирането на тази възможност се изисква динамично наблюдение на онкологичните пациенти, оперирани радикално за дадено злокачествено заболяване чрез методите на съвременната диагностика; селектиране на пациентите при установяване на туморно образуване в надбъбречната жлеза, спазвайки утвърден алгоритъм; определяне на показанията и вида на хирургичната намеса; избор на алтернативни методи на лечение при противопоказания за хирургична намеса. Именно в тези аспекти на проблема МТНЖ сме фокусирали своите анализи.

В настоящия дисертационен труд сме включили 62 пациенти с установени туморни формации на НЖ от три различни институции. В първа глава отбелязахме, че надбъбречните жлези заемат четвърто място след белия дроб, черния дроб и костите по честота на установяване на метастази. При наличие на анамнеза за онкологична операция се увеличава процентът на вероятност новооткритите туморни формации в надбъбречните жлези да са метастатични. Това се доказва от различни литературни източници, според някои от които този процент е значително висок и варира между 52% и 83%. Според нашите резултати НМ се установяват в 64.51% от всички 62 пациенти, включени в дисертационния

труд и 74.1% от 54 пациенти с анамнеза за онкологична операция и установена туморна формация в НЖ. Установената от нас честота на НМ е 1.8% от адреналектомираните 55 пациенти, която корелира с докладваната от други автори до 2.5%. Това демонстрира високите възможности на съвременната образна и хистологична диагностика. Значително висок е процентът на изолирани НМ при нашите пациенти (66% от 47 случая с НМ) със 100% ангажиране само на едната НЖ.

Според нашите данни МТНЖ най-често са с произход от бъбречен карцином (44.7%) и белодробен карцином (31.9%). Надбъбречни метастази от злокачествени заболявания с друг произход като дебело черво(6.4%), карцином на гърдата(4.3%), карцином на пикочен мехур (94.3%), карцином на ендометриума(2.1%), карцином на шийката на матката(2.1), В-клетъчен лимфом(2.1%), малигнен меланом(2.1%) се срещат изключително рядко. От белодробните НМ 53.3% са с аденокарцином , а 40% - плоскоклетъчен карцином. При бъбречния карцином преобладава светлоклетъчния вариант на бъбречно-клетъчния карцином - 76.2%.

При разглеждане на възрастово-половата структура на изследваната група от 62 пациенти установяваме съотношение между мъже и жени 1.5:1 със средна възраст от 55.5 години. И при двата пола около 2/3 от пациентите попадат във възрастовия диапазон между 50 и 69 години. Установихме, че 70,2% от пациентите с НМ (n=47) са мъже с най-голяма разлика в съотношението между мъже и жени при НМ от бъбречен карцином в полза за мъжете- 9:1, като 68.4% от тях са на възраст между 50-69год. При другата голяма група пациенти с НМ от белодробен карцином 2/3 са мъже с 60.0% от тях на възраст между 50-69год, а останалите 40% са на възраст под 50год. Всички жени са на възраст между 50-69год. При анализиране на преживяемостта при пациентите с НМ според възрастта и пола установяваме статистически значима разлика (p=0.024). Медианната преживяемост при жените е приблизително 3 пъти по-добра от тази при

мъжете. Чрез унивариантен и мултивариантен анализи доказахме, че мъжкият пол е рисков фактор за лоша преживяемост при пациентите с НМ (Табл.50).

Диагностицирането на Ту формация в НЖ при 96.8% от пациентите, включени в настоящия труд са вследствие на динамично проследяване, като 97.9% от пациентите с НМ не са имали клинични прояви, свързани с нарушена надбъбречна функция. При 1.6% от болните с НМ са имали картина на надбъбречна недостатъчност, поради ангажиране на двете НЖ от метастатичен процес. Повече от половината от пациентите с НМ са провели изследване във връзка с оплаквания и симптоми. Такива неспецифични симптоми са: болков синдром (40.4%), обща слабост (31.9%), редукция на теглото (10.6%), хематурия (14.9%), фебрилитет (4.3%). Като цяло клинично-лабораторните показатели при МТНЖ са оскъдни, неспецифични, недостатъчно информативни дори и за ориентируваща диагностика.

Ключовата роля в диагностиката на МТНЖ се присъжда на визуализиращите методи, тъй като с тяхна помощ се извършва рестадиране на основното заболяване. Трите метода, които са извършвани при нашите пациенти са: КТ, ЯМР и ПЕТ-КТ. При 24.2% крайният хистологичен резултат показва доброкачествено заболяване на НЖ. Тези пациенти ги включихме в анализ, за да интерпретираме резултатите относно достоверността на образната диагностика, която е провеждана предоперативно. В 83.9% от нашите пациенти са установени туморни формации в НЖ с помощта на КТ като най-достъпен метод. Според данните от проведената предоперативна КТ на оперираните пациенти 48.9% имат метастаза в НЖ, като при 73.9% находката съвпада с постоперативната хистологична диагноза. При 66.7% от останалите 51.1% с извършена КТ резултатът е фалшиво-отрицателен. Следователно негативният КТ резултат за НМ при онкологични пациенти не трябва да

изключва оперативно лечение. Все още остава спорен въпросът за необходимостта от отстраняване на НЖ при нефректомия при горно-полусово разположение на карцинома, както и размери на тумора ангажиращи 2/3 и повече от бъбрека. Резултатите от нашите анализи показват, че адреналектомия е необходимо да се извършва, предвид високия процент (70.6%) на липса на ангажираност на НЖ при наличие на бъбречен карцином при извършената предоперативна КТ. Широкото внедрение на ПЕТ-КТ у нас и лесната достъпност дава възможност за откриване на ранни метастази в НЖ и адекватно лечение. Точността на метода води до избягване приложението на редица други методи за диагностика. При 14.6% от нашите пациенти е извършена ПЕТ-КТ с точност от 87.5%. Използването на съвременните методи за предоперативна визуализация открива широки възможности в диагностиката на МТНЖ и решаването на редица въпроси. Те позволяват установяването и уточняването на локализацията на тумора, оценка на неговия размер, структура, форма, отношение към околните структури, състоянието на контралатералния надбъбрек, наличие на други метастази освен надбъбречни.

Наблюдаваме статистическа зависимост при изхода на пациентите с НМ и тези с доброкачествени надбъбречни тумори като са починали съответно 27.7% и 73.3% към крайната дата на проследяване.

Според анализите на някои автори медианната преживяемост е най-добра при пациентите с НМ от бъбречно-клетъчен карцином, следван от колоректален карцином и най-накрая белодробен карцином. Нашите резултати се различават от техните. Ние наблюдаваме по-добра медианна преживяемост при НМ от колоректален карцином- 55.6 месеца при адреналектомираните пациенти за НМ (n=40) и средна преживяемост от 51.9 месеца при същите пациенти от общо 47 НМ. Следват НМ от белодробен карцином с 34.4 месеца медианна преживяемост при

оперираните и на трето място са НМ от бъбречен карцином с медианна преживяемост от 17.5 месеца. Средната преживяемост при НМ от белодробен и бъбречен карцином е почти еднаква- 46.5 месеца и 48.3 месеца съответно от общо 47 НМ. За пациентите с НМ, които са били само на химиотерапия не можем да направим изводи от сравнителния анализ между отделните видове тумори, поради малкия брой пациенти. Видът на първичния тумор не показва статистически значима разлика в преживяемостта на унивариантен анализ ($p= 0.275$). Анализирайки резултатите от общата преживяемост във времето при двете най-големи групи (НМ от бъбречен и белодробен карцином) установяваме по-добра едно- и три годишна преживяемост при НМ от белодробен произход, но към края на петата година по-къса е преживяемостта при белодробния карцином- 23% в сравнение с бъбречния- 26%.

Важен момент при анализиране на преживяемостта при пациентите с НМ е разделянето им на синхронни и метакронни метастази. Повече са литературните източници, докладващи по-продължителна преживяемост при метакронните метастази от тези, които не намират статистическа зависимост при двете групи. Нашите анализи потвърждават тези на повечето автори за по-добра медианна преживяемост при метакронните НМ- 54.7 месеца, в сравнение със синхронните- 18.9 месеца. Откриваме статистическа разлика в преживяемостта между двете групи ($p<0.0001$). Рискът от повишена смъртност при синхронните НМ е четири пъти по-голяма от метакронните, което потвърдихме чрез унивариантен анализ. Следователно метакронните НМ са прогностичен фактор за по-добра преживяемост. Строго дефинирахме понятието DFI при метакронните метастази, а именно това е времето от първичната резекция по повод на злокачествено заболяване до появата на метастаза в НЖ. Изключихме от анализ пациентите, при които в рамките на този период е извършвана друга операция за изолирана метастаза на друго място. Интервалът може

да варира в широки граници, като продължителният интервал не изключва вероятността от поява на метастаза. Това го доказваме с клиничен случай, описан подробно в дисертационния труд на поява на НМ от малигнен меланом 7г след първичната резекция. Средният DFI, който получаваме в нашето проучване е от 35.4 месеца. Редица автори извършват мултивариантен анализ на DFI и достигат до заключението, че $DFI > 6$ месеца е независим прогностичен фактор за повишена преживяемост. Други дават същите резултати, но за $DFI > 12$ месеца. Ние откриваме статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите с DFI над и под 36 месеца при метакронните НМ ($p=0.005$) с медианна преживяемост съответно 114.6 месеца и 47.7 месеца. Следователно $DFI > 36$ месеца е прогностичен фактор за добра преживяемост със 7.61 пъти по-висок риск за смъртност при $DFI \leq 36$ месеца, установен на унивариантен анализ и увеличаване на този риск до 10.76 пъти на мултивариантен анализ.

В нашето проучване са включени 66% изолирани НМ, а останалите 34% са с данни за вторични лезии и в други анатомични области и органи, свидетелстващо за дисеминираност на заболяването. Анализа, който извършихме за определяне на медианната преживяемост доказва, че е малко по-добра при изолираните НМ- 19.8 месеца в сравнение с множествените- 14.1 месеца, но разликата не е статистически значима. Приблизително еднакъв е процентът на преживелите в края на проследявания период- 25.8% от изолираните и 31.3% от множествените. Извода, който можем да направим е, че надбъбречните метастази, макар и изолирани са доказателство за дисеминиране на основния процес. Унивариантния анализ не показва статистическа значимост.

При 88.7% от пациентите е проведено хирургично лечение за установена формация в НЖ при анамнеза за онкологично заболяване (изключение е 1.6% без анамнеза). Метастаза в НЖ се установи при 72.7%

от оперираните. Единствено химиотерапия е проведена при 11.3% от болните. Не установихме статистическа разлика в преживяемостта между оперирани за НМ и тези на химиотерапия. Процентът на преживелите и при двете групи е приблизително еднакъв с дори малко по-добра медианна преживяемост с 8.6 месеца за пациентите, получили само химиотерапия като алтернативна на хирургичното лечение. Поради малкия брой на пациенти, подложени на химиотерапия обаче не можем да правим изводи за необходимостта от оперативното лечение. Не намерихме статистическа значимост и при унивариантния анализ. При адреналектомираните за НМ при 79.5% е извършена пълна резекция със статус R0 на резекционните линии (50% от колоректалните НМ, 58.3% от белодробните НМ, 100% от бъбречните). При 12.8% от оперирани за НМ няма данни за макроскопски резидуален тумор, но следоперативният хистологичен резултат показва инвазия в околната мастна тъкан или статус R1 (50% от колоректалните НМ, 25% от бъбречните). Анализа на преживяемостта по отношение на резекционния статус показва по-къса медианна преживяемост с 6.5 месеца при групата с R0. Този факт обясняваме с големия брой пациенти с бъбречни НМ, за които стана ясно по-горе, че са на трето място по отношение на медианна преживяемост след колоректалните и белодробните НМ. Не установихме статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи: R0 и R1/R2.

По-отношение на хирургичния подход анализите показват значително по-дълга медианна преживяемост при пациентите с REA- 41.1 месеца в сравнение с отворените методи- 16.1 месеца, но разликата не е статистически значима. Резултатът се дължи на факта, че към отворените принадлежат повече пациенти с бъбречни НМ, за които доказахме, че имат по-къса преживяемост от останалите видове първични тумори. Друга причина, обясняваща тези резултати е размерът на тумора с по-къса обща медианна преживяемост при синхронните бъбречни НМ (n=17) – 12.5

месеца и среден размер на тумора от 92.7мм/д в сравнение с 27.9 месеца медианна преживяемост при останалите пациенти (n=23) със среден размер на тумора от 63.9мм/д. Като трета причина изтъкваме, че 57.1% от пациентите с REA са със R0 резекция. Средният размер на НМ при REA е 55.8мм/д (21-120мм), а при отворените операции- 82.16мм/д (45-160мм). Не установихме статистическа разлика в преживяемостта в групата от 23 пациенти с размер на тумора под и над 45мм/д. Малко по-добра медианна преживяемост наблюдаваме при размер под 45мм/д- 27.9 месеца в сравнение с останалите над 45мм/д- 16.2 месеца. Анализирайки размера на тумора при синхронните НМ от бъбречен карцином също не установяваме статистически значима разлика, когато е под или над 80мм/д, въпреки значително по-лошата медианна преживяемост с 11.1 месеца при пациентите с бъбречни тумори над 80мм/д. Установихме 7.7% данни за локален рецидив в ложето на НЖ след REA. Средното оперативно време при REA е 94.3мин, а при отворените операции- 130.5мин. Средният болничен престой при REA е 9.9 дни по данни на ИЗ на пациентите, а при отворените операции- 14 дни.

С цел намирането на прогностични фактори за обща преживяемост извършихме поотделно анализи при НМ от белодробен карцином и НМ от бъбречен карцином с най-голям брой пациенти в двете групи. Според литературни източници в 5-10% от пациентите, оперирани за белодробен карцином се откриват НМ. От нашите 19 пациенти с белодробна резекция в 79% са установени НМ, а при останалите се доказва доброкачествено заболяване на НЖ. Пациентите с белодробни НМ са разнородни по отношение на стадия на първичния тумор с най-голям процент в III стадий, които са починали на 100% в края на проследявания период. Прави впечатление по-добрата медианна преживяемост при тези болни- 52.6 месеца в сравнение с останалите стадии. Причината за това си обясняваме с факта, че 80% от пациентите в III стадий освен белодробна резекция са

получили и химиотерапия като допълващо лечение, а 40% и адювантна лъчетерапия. Половината от пациентите в I и II стадий са преживели в края на проследявания период.

По отношение на хистологията на белодробния карцином откриваме статистическа разлика в медианната преживяемост, която е значително по-висока при белодробния аденокарцином – 49.1 месеца в сравнение с плоскоклетъчния – 28.9 месеца. Преживели са 37.5% от пациентите с аденокарцином и 16.7% от плоскоклетъчния.

Извършвайки статистически анализ на преживяемостта между ипсилатерални и контралатерални белодробни НМ не установихме статистически значима разлика. Медианната преживяемост при контралатералните метастази е с 15.8 месеца по-добра в сравнение с ипсилатералните. Приблизително по 1/4 от пациентите и от двете групи са преживели към края на проследявания период.

Метахронните НМ от белодробен карцином са с по-добра медианна преживяемост- 49.8 месеца в сравнение със синхронните – 26.6 месеца и разликата е статистически значима($p=0.011$). От синхронните НМ са преживели 33.3%, а от метакхронните – 1/4. Следователно колкото по-дълъг е периодът от първата операция до появата на НМ, толкова се повишава процентът на обща преживяемост.

Друг фактор, който някои автори са анализирали при НМ от белодробен произход е лимфновъзловият статус. Ние също извършихме анализ, разделяйки пациентите в две групи: N0 статус и N1/N2 статус според TNM класификацията. Пациентите от първата група показаха по-добра медианна преживяемост в сравнение с втората- съответно 49.1 месеца и 37.1 месеца, но тази разлика не е статистически значима. Няма пациент, който да е преживял в края на проследявания период от тези със статус N1/N2 докато 44.4% от първата група са преживели.

По-голям е процентът на синхронните НМ от бъбречен карцином, при които медианната преживяемост е значително по-къса от тази при метакронните – 23.2 месеца и 154.2 месеца съответно и тази разлика е статистически значима ($p=0.005$). Извършихме отделни анализи при пациентите със синхронни НМ относно инвазия в бъбречната вена, капсулата и хилуса на бъбрека. Не установихме статистически значима разлика в трите анализа за медианна преживяемост. Преживели са 7.7% от пациентите без инвазия в бъбречната вена и мастната капсула на бъбрека, а останалите са починали на 100%. От пациентите с инфилтрация в хилуса на бъбрека са преживели 16.7% с медианна преживяемост доста по-ниска от тези без инфилтрация- 18.9 месеца. Следователно макар и статистически незначими инвазията на тумора в капсулата и хилуса на бъбрека и в бъбречната вена са рискови фактори за обща преживяемост.

При проследяване на пациентите с годините при НМ от белодробен и бъбречен карцином се вижда, че общата преживяемост в края на първата година е 100% за първите и 62% за вторите. Тенденцията е по-плавно увеличаване на смъртността при бъбречните НМ в сравнение с белодробните, като към края на петата година вече се наблюдава по-добра медианна преживяемост при бъбречните НМ- 28% срещу 23% при белодробните НМ. Наблюдаваме по-добра пет годишна преживяемост при НМ, на които е извършена адреналектомия- 29% в сравнение с пациентите които са провели само химиотерапия- 18%. По отношение на интервала от първата операция до появата на НМ наблюдаваме по-добра обща пет годишна преживяемост при метакронните метастази- 41% в сравнение със синхронните- 16%.

ИЗВОДИ

1. Новообразуванията в надбъбречната жлеза, особено двустранните при пациенти с онкологична анамнеза трябва да се разглеждат като потенциално метастатични;
2. Метастатичните тумори на НЖ нямат специфични клинични прояви;
3. Болковият синдром в лумбалната област е водещата клинична изява при наличие на метастаза в НЖ, следван от астенодинамичния синдром;
4. КТ е най-широко прилаганият образен метод в предоперативната диагностика при суспекция за метастази в НЖ;
5. ПЕТ-КТ е образният метод с най-висока чувствителност и специфичност при пациенти, суспектни за наличие на МТНЖ;
6. Най-често метастазират в НЖ светлоклетъчният бъбречно-клетъчен карцином, следван от аденокарцинома на белия дроб и колоректалния карцином;
7. Наличието на туморна формация в НЖ, независимо от анамнезата е индикация за оперативно лечение;
8. По-добра медианна преживяемост имат пациентите с НМ от колоректален карцином, следвани от тези с белодробни и бъбречни НМ;
9. Най-добра 5-годишна преживяемост имат пациентите с метастази в НЖ от бъбречен карцином, следвани от тези с белодробен карцином;
10. Наблюдаваме по-добра пет годишна преживяемост при оперираните пациенти за НМ в сравнение с тези на химиотерапия като алтернатива на хирургичното лечение- 29% и 18% съответно;
11. По-добра медианна преживяемост имат пациентите с REA в сравнение с отворена операция- 41.1 месеца и 16.1 месеца;

12. Прогностични фактори за по-добра преживяемост са метакронните НМ и DFI>36 месеца.

ПРИНОСИ

I Приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е разработен дисертационен труд на тема метастази в надбъбречните жлези;
2. За първи път е проведено ретроспективно кохортно проучване със степен на доказателственост 4 от 5 степенната скала за ниво на доказателственост и степен на препоръка, изграждащи основните принципи на медицината, основана на доказателствата (EBM- evidence based medicine);
3. За първи път са установени прогностични фактори за повишена обща преживяемост като метакронни надбъбречни метастази и DFI>36 месеца, които могат да начертават бъдещи насоки за поведение при тези пациенти;
4. За първи път е изработена класификация на метастатичните тумори на НЖ;
5. За първи път е приложен алгоритъм на поведение при установяване на надбъбречни тумори при онкологични пациенти;
6. За първи път са проследени и анализирани далечни резултати и пет-годишна преживяемост при пациентите с МТНЖ.

II. Приноси с научно-теоретичен характер

1. Направен е литературен обзор на всички съвременни аспекти на проблема МТНЖ;
2. Направено е сравнение на съвременните миниинвазивни техники (REA) с конвенционалните оперативни методи.

III. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдена е разликата в 5-годишната преживяемост при пациентите, лекувани оперативно и неоперирани, лекувани с химиотерапия;

2. Потвърдена е по-добрата 5-годишна преживяемост при пациентите с НМ от бъбречноклетъчен карцином спрямо пациентите с НМ от белодробен карцином.

ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ:

Списък на научни публикации, свързани с дисертационния труд:

1. **Svetlana Shumarova***, Svetoslav Toshev, Kostadin Angelov, Konstantin Grozdev, and George Todorov. Development of a metachronous adrenal metastasis and a brain metastasis after resection of primary lung carcinoma. MRJMMS. 2016; 4(9):415-418. **ISI Impact Factor = 1.257.**

2. **Svetlana Shumarova**, Damyan Petrov, Konstantin Grozdev, Anatoli Semkov, Danail Petrov, George Todorov1 Adrenalectomy for isolated metastases. J of IMAB. 2017;23(3). doi.org/10.5272/jimab.2017233.1651. **SJIF (Scientific Journal Impact Factor): 2017 – 7.61. Global Impact Factor: 2015 – 0.787.**

3. **Svetlana Shumarova**. Поведение при едичнични надбъбречни метастази. Сп.Хирургия. 2016. Vol.82:87-96.

Научни съобщения, свързани с дисертационния труд:

1. **Svetlana Shumarova**¹, Damyan Petrov², Konstantin Grozdev¹, Anatoli Semkov³, Danail Petrov³, George Todorov¹. Adrenalectomy for isolated metastases. 27-th Annual assembly of IMAB.