МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ

ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”
НА

Д-Р СВЕТЛАНА ЯСЕНОВА ШУМАРОВА

НА ТЕМА

„Индивидуализирани лечебни стратегии при пациенти с метастази в надбъбречните жлези”

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ
ПРОФ. Д-Р ГЕОРГИ ТОДОРОВ Д.М.
ДОЦ. Д-Р КОСТАДИН АНГЕЛОВ Д.М.

2018
СОФИЯ

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК 4

СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК 5

ВЪВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 8

1.1 Епидемиология на метастатичните тумори на надбъбречните жлези 8

1.2 Клиника и диагностика на метастатичните тумори на надбъбречните жлези .. 11

1.3 Преживяемост и прогностични фактори при метастатичните тумори на надбъбреците 21

1.4 Лечение на метастатичните тумори на надбъбречната жлеза 37

ГЛАВА II ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО 53

2.1. Цел 53

2.2. Задачи 53

ГЛАВА III МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 54

3.1 Обща характеристика на пациентите 54

3.2 Демографски данни 54

3.3 Методи 57

3.4 Методи и средства за оценка, използвани в проучването 61

ГЛАВА IV РЕЗУЛТАТИ 64

4.1 Описателна статистика 64

4.1.1 Разпределение на всички пациенти, включени в дисертационния труд 64

4.1.2 Разпределение на пациентите с НМ 69

4.1.3 Разпределение на пациентите с НМ от белодробен карцином 76

4.1.4 Разпределение на пациентите с НМ от бъбречен карцином 79

4.2 Собствени резултати 83

4.3 Анализ на преживяемостта при пациентите с МТНЖ 102

4.4 Обобщени резултати на водещи школи, лекували пациенти с МТНЖ 131

4.5 Унивариантен и мултивариантен анализ на обща преживяемост при пациентите с метастази в НЖ. 131
ГЛАВА V ОБСЪЖДАНЕ 133
ИЗВОДИ 144
ПРИНОСИ 145
ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ 147
КНИГОПИС 148

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

АКТХ- Адренокортикотропен хормон

ИЗ – История на Заболяването

КТ – Компютърна Томография

КОЦ – Клиничен Онкологичен Център

НЖ – Надбъбречна Жлеза

НМ – Надбъбречна Метастаза

МТНЖ – Метастатични Тумори На Надбъбречните Жлези

МП – Медиана Преживяемост

ПЕТ – Позитрон Емисионна Томография

ФГС – Фиброгастроскопия

ФКС – Фиброколоноскопия

ХЕ – Хаусфийлд Единици

ЯМР – Ядрено Магнитен Резонанс

СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

BMI – Body Mass Index

CI – Confidence Interval

CRP – C Reactive Proteine

DFI – Disease Free Interval

FNA – Fine Needle Aspiration

18F-FDG – 18F-FluoroDeoxyGlucose

GPS – Glasgow Prognostic Score

HR – Hazard Ratio

HCC – HepatoCellular Carcinoma

LA – Laparoscopic Adrenalectomy

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MS – Median Survival

MOS – Median Overall Survival

NSCLC – Non Small Cell Lung Cancer

OS – Overal Survival

OA – Open Adrenalectomy

PEIT – Percutaneous Ethanol Injection Therapy

RCC – Renal Cell Carcinoma

REA – Retroperitoneal Endoscopic Adrenalectomy

PRA – Posterior Retroperitoneal Adrenalectomy

SUV – Standardized Uptake Values

TACE – Transcatheter Arterial ChemoEmbolization

TP – TransPeritoneal

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 ендокринолозите 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 подобрение на прогнозата при тези пациенти. Колкото по-малък е размерът на надбъбречната метастаза, толкова по-адекватна би била хирургичната намеса, а от там и намаляване процента на рецидив и интра- и постоперативни усложнения. 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. При пациентите с големи инвазивни

надбъбречни метастази и/или множествени метастази адреналектомията би била неуспешна и е необходимо въздържание на хирурга от каквато и да е хирургична намеса. Алтернативни методи на лечение при тези болни са радиочестотната аблация, трансартериалната хемоемболизация, перкутанното инжектиране на етанол, системна химиотерапия. В следващите стъпки се крие ключът към успеха при лечението на тези пациенти:

– да се индивидуализира подхода, като се вземат предвид хистологичния вид на първичния тумор поради различното биологично поведение;

– стадия на заболяване;

– синхронност или метахронност на процеса;

– времето от първичната резекция до появата на надбъбречни метастази;

– солитарни или множествени са метастазите;

– наличие на други операции за изолирани метастази преди появата на такива в надбъбрека.

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.

ГЛАВА I Литературен обзор

1.1 Епидемиология на метастатичните тумори на надбъбречните жлези

Преди 40-50 години метастатичните тумори на надбъбречните жлези (МТНЖ) се разглеждали като казуистика, нямащи съществено клинично значение. Те се възприемали като част от дисеминиран процес на дадено злокачествено заболяване. Бързото усъвършенстване на методите за визуализираща диагностика като компютърна томография (КТ), ядрено магнитен резонанс (ЯМР) и позитрон емисионна томография (ПЕТ) и тяхното широко внедряване в клиничната практика способства за увеличаване процента на установяване на метастази в надбъбречните жлези не само при целенаправлено изследване на онкологично болни, но и случайно. В резултат възникват въпроси от епидемиологичен, клинико-диагностичен, визуализиращ и морфологичен характер, а също и по отношение на лечението на МТНЖ. За разрешаване на тези въпроси и усвояването на проблема за МТНЖ като цяло ние извършихме анализ на тематичната литература, представен в дадения обзор.

Съгласно съвременната онкологична статистика надбъбречните жлези (НЖ) заемат четвърто място по честота на злокачествени заболявания след белия дроб, черния дроб и костите [1,2]. Според едно от най-големите ретроспективни проучвания извършено за повече от 30 години, проведен от Lam и сътр. [3] честотата на метастатично ангажиране на НЖ по данни на 13906 аутопсирани болни, починали от онкологични заболявания, представлявала 3.1%. Те установили надбъбречни метастази (НМ) при 464 пациенти, от които 435(94%) са били постмортем. При 2/3 от пациентите НМ са установени едновременно с първичното злокачествено заболяване. При останалите пациенти надбъбречни тумори са открити 7 месеца след появата на първичен тумор, а при 8 пациенти (<2%) НМ са установени 5г

след диагнозата на първоначалния тумор. Други автори съобщават за значително по-висока честота на МТНЖ – от 9 до 27% открити при аутопсия [4-10]. Данните от аутопсия показват, че между 10% и 59% от пациентите с белодробен карцином имат надбъбречни метастази [11-15].

Богатият синусоидален кръвен ток и множеството пътища на артериално кръвоснабдяване могат да допринесат за високата честота на метастазиране в надбъбречните жлези [16,17]. Вероятността новооткритите тумори в НЖ да бъдат малигнени се увеличава при пациентите с анамнеза за злокачествено заболяване. Marangos и сътр.[18] докладват 76% (31 от 41) за такива случаи, а според Kebebew и сътр.[19] процентът е 83%. В серия от 91 пациенти с новооткрити надбъбречни тумори Lenert и сътр.[20] установяват, че 52% от тях са метастази, докато 48% са първични адренални тумори, включващи феохромоцитом и кортикален аденом. Средното време на поява на метастаза в НЖ от момента на доказване на първичното злокачествено заболяване е 2,5 години, въпреки, че НМ са открити до 22 години след първоначалното лечение на първичния тумор [21]. Други автори докладват за честота на надбъбречни метастази между 10% и 25% при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване [3,22]. Според Kloos и сътр.[10] този процент е между 32%-72%.

Рядко се откриват метастази в НЖ при пациенти без история на злокачествено заболяване [23]. Преобладаването на метастази в случайно установени надбъбречни тумори са докладвани в до 2,5% [23-25]. Обикновено наличието на НМ сигнализира за широко разпространено заболяване, но някои автори докладват за изолирани метастази, особено при NSCLC [26-29]. Изолираните НМ са редки, но прогнозата при тяхното своевременно откритие и адекватно лечение е благоприятна [28-39]. От 1639 пациенти с доказано злокачествено заболяване Lee и сътр.[40] съобщават само за 4 (0.2%) с изолирани НМ като НЖ е единствено място на метастазиране.

В надбъбречните жлези могат да метастазират различни злокачествени новообразувания. Най-често това са карциномът на белите дробове, бъбреците, млечната жлеза, туморите на стомашно-чревния тракт, а също и меланомът. В Табл.1 са представени честотите на отделните видове тумори, метастазиращи в НЖ, докладвани от редица автори. В надбъбреците могат да метастазират и по редки злокачествени новообразувания на щитовидната жлеза, жлъчен мехур, пикочен мехур, ендометриален карцином [3,55,56]. Описан е и съвършено казуистичен случай на метастазиране на белодробен аденокарцином във функциониращ надбъбречен аденом [57].

Табл.1.Честота на метастазиране на отделните видове злокачествени тумори в надбъбречната жлеза.

Authors	Lung	Liver	Colon	Gastric	Bladder	Ovarian	Breast	Melanoma	Kidney	Urothelial	Prostate	Esophagus	Sarcoma	Pancreas	Other	Total
Lenert и сътр.[20]	2(4.8)		4(9.5)					7(16.7)	24(57.1)		3(7.1)				2(4.8)	42(100)
Castillo и сътр.[41]	13(40.6)		2(6.3)	1 (3.1)	2(6.3)	1(3.1)	1(3.1)	1(3.1)	9(28.1)						2(6.3)	32(100)
Glenn и сътр.[42]	12(32.4)		5(13.5)				3(8.1)	7(18.9)	4(10.8)						6(16.2)	37(100)
Xin Ma и сътр.[43]	23(30.7)	12 (16.0)					1(1.3)		26(34.7)	1 (1.3)		1(1.3)			11(14.7)	75(100)
Hwang ECh и сътр.[44]	11(34.4)	5(15.6)	4(12.5)	3 (9.4)		1(3.1)			4(12.5)			1(3.1)			3 (9.4)	32(100)
Muth A и сътр.[45]	5(16.7)	1(3.3)	4(13.3)				1(3.3)	5(16.7)	9(30.0)	1 (3.3)					4(13.3)	30(100)
Paunovic и сътр.[46]	20(64.5)		5(16.1)				1(3.2)	1(3.2)	2(6.5)						2(6.5)	31(100)
Kebebew и сътр.[19]	8(61.5)		1(7.7)					1(7.7)	3(23.1)							13(100)
Marangos и сътр.[18]	5(16.1)	1(3.2)	12(38.7)					4(12.9)	9(29.0)							31(100)
Piedrola и сътр.[47]	7(58.3)		2(16.7)						3(25.0)							12(100)
Kim и сътр.[48]	17(45.9)		5(13.5)					1(2.7)	9(24.3)			1(2.7)			4(10.8)	37(100)
Vazquez и сътр.[41]			15						60				19	13	35	16(100)
Quing-You Zheng[49]	24(51.1)	5(10.6)					4(8.5)	2(4.2)	16(12.8)						6(12.8)	47(100)
Adler и сътр.[50]	5(29)		1(6)	1(6)			1(6)	2(12)	6(35)						1(6)	17(100)
Sebag и сътр.[51]	9		1					3	1				1		1	16(100)
Gryn и сътр.[52]	11(24.4)		3(6.7)		3(6.7)		1(2.2)	3(6.7)	20(44.4)						3(6.7)	44(100)
Moinzadeh и сътр.[53]	4		5					1	13				2		1	26(100)
Romero Arenas и сътр.[54]	32							35							23	90(100)

Важно е да се подчертае, че установяването на обемно образувание в НЖ (особено двустранно) при пациенти с онкологична анамнеза, трябва да

се разглежда като потенциално метастатичен процес. Само такъв подход може да обезпечи своевременната диагностика и успешно лечение на МТНЖ. Не всички новообразувания, открити в надбъбреците при пациенти с онкологична анамнеза обаче са метастатични. Abdel-Rachem и сътр.[58] установили изолирани обемни образувания на надбъбреците при 9.6% от 330 болни с недребноклетъчен карцином на белия дроб, на които е извършена КТ [35]. По данни на цитологичните изследвания на биоптата от аспирационната биопсия или на хистологично изследване на тумора след адреналектомия се оказало, че 65% от тях са адренокортикални аденоми.

1.2 Клиника и диагностика на метастатичните тумори на надбъбречните жлези

Затрудненията в клиничната диагностика на МТНЖ е свързано с това, че в повечето случаи (около 95%) те са асимптомни [59]. В най-голямото си ретроспективно изследване за повече от 30 години Lam и сътр.[3] съобщават, че само 20(4.6%) от 464 пациенти с МТНЖ от различен произход са имали неспецифични симптоми, а 5 от тях са имали адренална инсуфициенция. Надбъбречните метастази с големи размери не рядко се проявяват с болков синдром в лумбалната област, вследствие на локална авансиралост на туморния процес или ретроперитонеална хеморагия [16,37,60-65]. Zheng и сътр.[49] съобщават за общи симптоми като умора, изтощение, анемия, ниска температура при 16 пациенти от 47. При 8 пациенти е имало подуване в долната част на гърба, а при шест-хипертония.

По литературни данни при 25% от пациентите с МТНЖ е налице хронична надбъбречна недостатъчност. Тя възниква обикновенно при двустранни метастатични поражения на НЖ [3,66,67], когато повече от 95% от надбъбречната кора не функционира вследствие на туморна

замяна. Seidenwurm и сътр.[67] докладват за четирима пациенти от 21(19%) с адренална инсуфициенция при билатерални надбъбречни метастази или унилатерални метастази при пациенти с контралатерална адреналектомия. Има съобщения и за хипокортицизъм при злокачествено поражение само на единия надбъбрек [68].

Надбъбречната недостатъчност при МТНЖ се развива относително бавно, а симптомите са сходни с тези на проява на туморна интоксикация. От клинична гледна точка е важно да се отбележи, че провеждането на противотуморно лечение може да доведе до регресия на надбъбречната недостатъчност, причинена от МТНЖ. Така Carey и сътр.[69] описали ремисия на първичната надбъбречна недостатъчност на фона на химиотерапия при пациенти с генерализиран лимфом. Повечето пациенти с надбъбречна инсуфициенция са докладвани като клинични случаи [16,66,67,70-80].

При голяма част от пациентите с НМ е налице активиране на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос със силно повишени нива на кортизол [81,82,83]. Това се обяснява с повишаване на физическия и психическия стрес при пациентите с туморни заболявания [84,85] и взаимодействието между тумора, имунната и ендокринната системи [86]. Следва да се отбележи, че надбъбречната недостатъчност при онкологично болни може да бъде вследствие не само на МТНЖ, но и на метастатично поражение на главния мозък (хипофиза), а също така и от дългия прием на кортикостероиди [3]. При тези случаи се касае за вторична надбъбречна недостатъчност.

1.2.1. Биохимична оценка

Функционалното тестване е от първостепенно значение, за да се изключи надбъбречна недостатъчност, тъй като в приблизително до 48% от пациентите с известно злокачествено заболяване може да е налице

инциденталом [20]. В най-голямата серия, включваща 1096 случайно установени надбъбречни тумори за период от 15 години, са установени:

- несекретиращи аденоми – около 74% от тях;
- хиперсекретиращи – 14.8%;
- първични надбъбречни карциноми – 4%.

Хиперсекретиращите тумори са разпределени:

- кортизол секретиращи аденоми – 9.2%;
- феохромоцитоми – 4.2%;
- алдостерономи – 1.4%[85].

Оценка на плазмените нива на свободни метанефрини и норметанефрини заедно с изследване на катехоламини и метанефрини в урината е задължителна, за да се изключи феохромоцитом [86]. Плазмените метанефрини или 24ч пикочни метанефрини показват чувствителност в 97% до 100% [87-89]. Пълната ендокринна оценка трябва да включва също измерване на свободен кортизол в урината и извършването на потискащ тест с Дексаметазон 1мг за една нощ. Ако пациентът е хипертензивен е необходимо измерване на серумни електролити, определяне активността на плазмения ренин и концентрацията на Алдостерон за изключване на първичен алдостеронизъм [23]. Всички пациенти, съмнителни за двустранно ангажиране на надбъбреците от метастатичен процес трябва да бъдат подложени на оценка за надбъбречна недостатъчност [3,90].

1.2.2. Изображения

С помощта на съвременните визуализиращи методи за диагностика на МТНЖ може да се отговори на редица въпроси:

1) Наистина ли туморът е метастатичен?
2) Касае се за единична или множествени метастази?
3) Процесът е метахронен или синхронен?

4) Има ли инвазивен растеж?

5) Къде се локализира първичното туморно огнище?

1.2.2.1 Компютърна томография (КТ)

Подобренията в образните изследвания дават възможност за ранна визуализация и характеристика на НМ [91-94]. Абдоминалната компютърна томография (КТ) е предпочитан метод за оценка на размера на надбъбречните тумори и отношението към околните структури. Тя е бърз, леснодостъпен метод за диагностика и предлага висока пространствена разделителна способност. Двата компютърно-томографски критерия за отдиференциране на надбъбречните аденоми от злокачествени тумори на НЖ са интрацитоплазменото липидно съдържание и съдовото контрастиране [91]. Надбъбречните метастази имат ниски нива на вътреклетъчно липидно съдържание в сравнение с аденомите (70% от случаите) и по-слабо затихване на сигнала [91-93]. Злокачествените тумори имат добро кръвоснабдяване с висока микроваскуларна плътност, което води до бавен кръвоток и висока ендотелна пропускливост, имащо за резултат натрупване на контрастното вещество в тумора [95]. При надбъбречните аденоми е налице бързо натрупване и бързо отмиване на контрастната материя, докато при злокачествените тумори натрупването също е бързо, но със забавено отмиване [96]. Korobkin и сътр. [97] отбелязали, че процентът на отмиване на контрастната материя при аденомите е 51% на 5 мин и 70% на 15 мин с чувствителност и специфичност от 96%. Според Caoili и сътр. [98] контрастното отмиване повече от 40% на 15 мин е силно специфично за бенигнените надбъбречни тумори. Аденомите губят сигнала още на 5 мин след инжектирането на контрастното вещество, така че стойностите след 10-15 мин могат да се използват за диференциране на аденомите от други адренални тумори [99]. При обновяване на предишните си резултати, Szolar и сътр. [100,101] са

прегледали резултатите от КТ на 73 пациенти с потвърдени надбъбречни тумори. Те включват 24 аденоми, 11 карцинома, 17 феохромоцитома, 21 метастази при 67 пациенти. Постигнати са 100% чувствителност и специфичност при диференцирането на аденомите от други надбъбречни тумори чрез прилагането на абсолютните и относителни проценти на отмиване на контрастната материя от 50% и 40% на 10 мин. Подобни анализи и резултати са направени и от други автори [102,103]. Kuczyk и сътр. [104] диагностицирали надбъбречни метастази предоперативно само в 19(70%) от 27 пациенти. Ito и сътр.[105] описват чувствителност от 58% за КТ при надбъбречните метастази. Siemer и сътр. [106] представят 30 (53.5%) от 56 пациенти с надбъбречни метастази, на които е извършена предоперативна КТ. От тях при 23(76.7%) метастазите са коректно диагностицирани.

Най-новият метод за оценка плътността на надбъбречните тумори при КТ изследване използва Хаунсфийлд единици(ХЕ). Плътността на формацията се сравнява с плътността на водата, която е приета за 0 ХЕ. Аденомите обикновено имат ниски стойности на затихване (по-малко от 10 ХЕ) [107], а според други източници стойностите достигат до 14 ХЕ [108]. Прагът от 10 ХЕ е стандарт, използван от рентгенолозите за отдиференциране на аденомите от други тумори на надбъбречната жлеза. Някои автори описват надбъбречното липидно съдържание, използвайки хистограмен анализ, при който е налице увеличаване на чувствителността и запазване на специфичността [109]. Други не могат да потвърдят тези резултати и този анализ според тях не се използва в рутинната практика [110].

Размерът и растежът на тумора са също важни показатели за оценка на малигненост, като размер по-голям от 4см и най-вече по-голям от 6см показват висок риск за злокачественост [111]. Освен това растежът на

тумора в рамките на краткосрочно проследяване (например 6 месеца) е също подозрителен за злокачествен [112]. Други признаци за малигненост са местна инвазия, неравни ръбове, централна некроза [96]. Според Kalff и сътр. [113] до 50% от пациентите, определени на КТ като подходящи за оперативно лечение е установено, че по време на операция те са били нерезектабилни, поради дисеминация на процеса. Ограниченията на КТ в диагностиката на МТНЖ се свеждат до това, че те често имат много малък размер (микрометастази) и нетипични денситометрични характеристики, но с внедряването на ПЕТ/КТ тези недостатъци са преодоляни.

1.2.2.2 Ядрено магнитен резонанс (ЯМР)

Ядрено магнитният резонанс (ЯМР) позволява с висока точност да се определи локализацията и размерът на тумора, да се установи дали има инвазия към съседни структури. Предимства на метода са: отсъствие на йонизиращо лъчение, по-ясно изобразяване на съдовите структури в сравнение с КТ, възможност да се използва при пациенти с доказана алергия към контрастни вещества или пациенти с бъбречна недостатъчност. Chemical-shift MRI също използва интрацитоплазменото липидно съдържание за характеристика на аденомите чрез използване на различни резонансни честоти на липидите и водните протони [96,114]. Загубата на сигнала може да бъде измерена количествено, но повечето радиолози оценяват промяната визуално, използвайки мускул или слезка като вътрешен референтен орган за сравнение [95] и е доказано, че това е ефективен метод [115]. Mitchell и сътр.[116] демонстрират относителна загуба на интензитета на сигнала при 26 от 27 надбъбречни аденоми (95%), сравнено с 12 метастази без загуба. Други автори са докладвали подобни резултати [117-124]. Т2 изображенията показват повишена хетерогенност и хиперинтензитет в случаи на метастази или първични злокачествени тумори на надбъбречната жлеза за разлика от аденомите. Доказано е, че

техниката на chemical-shift MRI има най-висока чувствителност в сравнение с T1 и T2 изображенията при диференциране на аденомите от метастази [91]. Процентът на грешки при диагнозата на аденомите може да е висок (13-17%) според някои автори [117-125]. Окончателната диагноза на злокачествените заболявания обикновено изисква перкутанна биопсия или трайно хистологично изследване след хирургично отстраняване на формацията. Неинвазивните методи обаче могат да редуцират нуждата от перкутанна биопсия на надбъбречните тумори при пациенти с анамнеза за онкологично заболяване [126,127]**.**

1.2.2.3 Тънкоиглена аспирационна биопсия (Fine needle aspiration- FNA)

По мнението на редица автори FNA под КТ контрол може да се извърши безопасно с висока чувствителност и специфичност при диагностицирането на надбъбречни метастази [128,129]. Тя има ограничена диагностична стойност при случайно установени надбъбречни тумори [130-132]. Повечето автори смятат, че FNA е метод на избор за установяване на надбъбречни метастази при пациенти с история за злокачествено заболяване [22,133]. При такива пациенти се отчита риск от 5-9% за разпространение на феохромоцитом. В свое проучване Adler и сътр. [50] доказват, че 25% от резецираните единични надбъбречни тумори са феохромоцитоми. Важно е преди биопсията да се изключи феохромоцитом, за да се избегне риска от развите на хипертонична криза.

Тънкоиглената аспирационна биопсия е сравнително безопасна инвазивна процедура за постигане на окончателна диагноза при неясни случаи, но може да е недиагностична или усложнена поради анатомични ограничения [26,129,134-136]. Доказано е, че взетите проби могат да бъдат недостатъчни, което води до липса на диагноза в 28% от случаите [135]. Ако материалът е инсуфициентен е необходима повторна биопсия или

адреналектомия [26,134,135]. Дори когато биопсията е негативна няма гаранция, че надбъбречната жлеза е свободна от метастаза [26,134,135]. Цитологични показатели за злокачественост са повишена ядрена хиперхромазия, видни нуклеоли, некроза и повишено съотношение на ядро/цитоплазма в интактни клетки [60].

Точността на FNA се подобрява с напредване на имунохистохимичните техники, които имат специфичност и чувствителност от 85% до 100% [26,128-134]. При прегледа на 277 перкутанни адренални биопсии Welch и сътр.[129] докладват точност от 90% с положителна прогностична стойност за метастази в близост до 100%. Въпреки това отрицателната прогностична стойност е приблизително 80%. Подходът към лявата НЖ е технически по-труден отколкото към дясната. Поради тази причина биопсиите на лявата НЖ имат по-нисък процент на точност (83%). От 101 надбъбречни биопсии Silverman и сътр.[135] докладват липса на диагноза при 18% от случаите. Докладвани са усложнения в 3-13% [26,129,132,134-137]. Най-чести са пневмоторакс, хеморагия, субкапсулен или интрахепатален хематом, инфекция, туморно засяване и капсулна руптура [13,19,35,128,135-136,138]. При преглед на 277 пациенти с надбъбречни биопсии Welch и сътр.[129] докладват, че процентът на хеморагия може да се сведе до под 3% при използване на малки игли за биопсия (22-25 калибър).

Според някои автори [139,140] индикациите за FNA могат да бъдат променени в бъдеще поради две причини:

1) Пациентите с големи тумори (над 6см) или функционално активни обикновено претърпяват хирургична резекция и в тези случаи биопсиите могат да се избегнат;

2) Развитието на по-специфични неинвазивни диагностични техники могат добре да разграничат доброкачествените от злокачествените надбъбречните тумори.

1.2.2.4 Позитрон емисионна томография (ПЕТ)

Позитрон-емисионната томография(ПЕТ) е относително нов диагностичен метод. Информацията при него се получава чрез измерване на биоразпределението на радиомаркирани вещества или други лиганди [141-143]. Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) е най-често използваният лиганд, който се натрупва в силно метаболитно активни клетки и може да изобрази злокачествени тумори (първични или метастатични), възпалителни промени, инфекция или други хиперметаболитни процеси. Малигнените клетки променят хексокиназната активност и по този начин повишават усвояемостта на нормалната глюкоза и на радиобелязаната FDG. Когато белязаната FDG и небелязаната глюкоза навлизат в клетката чрез глюкозен транспортер, те се фосфорилират до glu-6-phosphate и FDG-6-phosphate. FDG-6 phosphate не може да се метаболизира по-нататък чрез гликолиза и акумулира вътре в клетката, в резултат на което се получава позитивно ПЕТ изображение [141,143,144]. Акумулирането на FDG-6-phosphate вътре в клетката на ПЕТ изображенията се идентифицира чрез визуална инспекция и се определя количествено чрез стандартизирана стойност на поглъщане (SUV- Standardized Uptake Values), изчислена въз основа на тъканната активност, инжектирания радиоактивен изотоп и теглото на пациента [143]. Максималното поглъщане на FDG може да се сравни с околни нормални органи, обикновено черен дроб, наричано lesion SUV/ liver SUVmax или SUV “ratio”. Съотношението SUV adrenal/liver по-голямо от 1.0 е общ критерий за диференцирането на малигнени от бенигнени надбъбречни тумори [96].

ПЕТ/КТ е полезен при визуализацията на злокачествени тумори с различна локализация, за определяне стадия и за рестадиране на туморния процес [145-149], в диференцирането на доброкачествени от злокачествени тумори, а също при планиране за лъчева терапия [146,150-152] и в прогностичната оценка на ефикасността от лечението [153]. Едно от важните предимства на ПЕТ е способността да открива метаболитни промени при раково болни, които обикновено предхождат структурните промени [154-156]. Много изследвания са показали, че ПЕТ и особено ПЕТ/КТ може да разграничат доброкачествени от злокачествени заболявания с чувствителност между 80 и 93% и специфичност близо до 100% [95,96,157-161].

Поглъщането на FDG зависи от специфичния глюкозен метаболизъм на различните органи, вариращ от високо (мозък) до умерено (черен дроб, слезка, надбъбречна жлеза) към ниско (миокард). Тъканите, засегнати от автоимунно или грануломатозно заболяване също може да демонстрират повишено усвояване на FDG , защото са активирани гранулоцити, лимфоцити и макрофаги, които се нуждаят от голямо количество глюкоза. Два доклада представят симетрично билатерално поглъщане при пациент с Cushing синдром [162] и едностранно поглъщане при пациент със субклиничен Cushing синдром [163]. От тях следва, че хиперфункциониращите аденоми също трябва да се включат при диференцирането при пациенти с повишено надбъбречно FDG поглъщане. При ретроспективен преглед на повече от 1000 пациенти с рак е установено, че 25% от ПЕТ/КТ положителните лезии са бенигнени и повече от 75% от тях били възпалителни [161]. Въпреки своите предимства, ПЕТ/КТ има и недостатъци поради своите фалшиво-положителни резултати, защото повишено натрупване на FDG може да е налице и при възпаление или инфекция [164-168]. Най-често фалшиво-

положителни резултати се получават при феохромоцитомите и аденомите [159,169]. Точността на ПЕТ/КТ зависи от размера на патологичния процес. При тумори с размери под 1см често дава лъжливоотрицателен резултат [170-172]. Високата точност на ПЕТ/КТ го прави перспективен метод както при първична диагностика на злокачествените тумори , така и при подозрение за метастазиране или рецидив и отменят необходимостта от последователното приложение на редица други визуализиращи методи [173].

1.3 Преживяемост и прогностични фактори при метастатичните тумори на надбъбреците

С усъвършенстването на неинвазивните методи за диагностика като КТ, ЯМР и ПЕТ/КТ става все по-възможно ранното откриване на изолирани метастази в надбъбречните жлези при проследяване на онкологично болни пациенти. Решението за резекция на надбъбречните метастази изисква мултидисциплинарен преглед в зависимост от общата тежест на заболяването и предвид другите нехирургични терапии. Това накарало част от авторите да разработят прогностични фактори за обща преживяемост при такива пациенти с оглед индивидуализиране на терапевтичния подход. При преглед на литературата се установява, че прогностичните фактори за повишена преживяемост след адреналектомия по повод метастаза са вариабилни, включващи вид на тумора, размер на тумора, синхронни или метахронни метастази (<6месеца съответно >6месеца след първичната диагноза), резекционен статус, интервал свободен от заболяване (DFI-disease free interval- времето от първичната диагноза до появата на метастаза в надбъбречната жлеза), предишна резекция за метастази.

1.3.1. Надбъбречни метастази от първични тумори със смесена хистология

Редица автори потвърждават, че хирургичната резекция на надбъбречните метастази подобрява преживяемостта при добре селектирни пациенти [12,19,20,34,48,53,108,174-176]. При ретроспективен анализ на 92 пациенти, които са претърпели адреналектомия за надбъбречни метастази Strong и сътр. [177] установили чрез унивариантен анализ, че размер на тумора по-голям от 4.5см и наличието на локален рецидив са независими сигнификантни предиктори за лоша преживяемост (p=0.01). Пет годишната преживяемост е била 31%. Няма преживели пациенти на 5г. в групата с локален рецидив. Годините, полът, синхронни/метахронни метастази, оперативното време и постоперативните усложнения не са предиктори за повишена преживяемост. Положителните резекционни линии не показвали сигнификантна разлика в преживяемостта(p=0.12), но медианната преживяемост(MS-median survival) за групата с отрицателни резекционни линни(n=66) била 36 месеца, сравнена с 18 месеца за пациентите с положителни резекционни линии (n=28). DFI не е предиктор за обща преживяемост (OS) (p=0.62). Не се установява разлика и в преживяемостта между лапароскопската адреналектомия(LA-Laparoscopic adrenalectomy) и отворена адреналек-томия (OA- Open adrenalectomy)(p=0.43). Няма разлика и в OS за NSCLC (p=0.96, преживяемостта на 1-та и 3-та година е 58% и 49% за LA срещу 69% и 41% за OA) и за размер на тумора <4.5см (p=0.89, преживяемостта на 1-та и 3-та година е 77% и 61% за LA срещу 88% и 57% за OA).

При ретроспективен анализ на 37 пациенти Kim и сътр. [48] установили медианна OS(MOS- Median Overall Survival) от 21 месеца с 5г преживяемост от 24%. В края на проследявания период 25 пациенти са починали от основното заболяване, 10 са били живи без заболяване и 2 живи със заболяване. Медианната преживяемост при пациентите, които са

починали е 15 месеца. Median survival за пациентите с бъбречен карцином (RCC-Renal cell carcinoma)(n=9) е 55 месеца, сравнена с колоректалния карцином (n=5, MS от 21 месеца) или белодробния карцином (n=17, MS от 14 месеца), но тези разлики не са статистически значими. Мултивариантен анализ демонстрира, че пълната резекция (p=0.02) и DFI>6месеца (p=0.01) са независими и сигнификантни предиктори за повишена преживяемост при пациентите след адреналектомия по повод на метастази.

Carlos Zerrweck и сътр. [178] при преглед на 65 пациенти с адренални метастази установяват MS от 48 месеца и 5г OS от 45% (95% CI (30-58)%). От тях пациентите с RCC са с най-продължителна преживяемост (84месеца), следвани от тези с колоректален карцином (29месеца) и малигнен меланом (42месеца). Пацинетите с белодробен карцином са с най-лоша преживяемост (12месеца). Смъртността при пациентите с RCC в сравнение с останалите първични тумори е 4 пъти по-ниска (p=0.01) с 5год преживяемост от 62% (95% CI (35-80)%). Техният анализ демонстрира, че при пациенти с RCC и с размер на тумора по-малък от 5см са независими прогностични фактори за повишена преживяемост. За 12 годишен период Muth и сътр. [45] представят 30 пациенти, които са адреналектомирани за метастази. Техният MOS е 23 месеца, а 5год. преживяемост – 22.5%. Castillo и сътр. [41] докладват MOS от 26 месеца за 22 пациенти с HM. Paunovic и сътр. [46] докладват MOS от 15.5 месеца (95%CI (8.1-23.0)) и 1, 2 и 5 годишна преживяемост- 21.0%, 19.4% и 3.4% респективно. Sarela и сътр. [138] за 41 пациенти с HM докладват 5год. преживяемост от 29%. Подобни MOS и 5год. преживяемост съобщават и други автори [35,43,50-52,179-181].

Редица автори анализират размера на тумора като прогностичен фактор за обща преживяемост. Според Simutis и сътр. [182] MS за пацентите с размер на надбъбречната метастаза по-малък от 3см е 38 месеца , а за тези с размер по-голям от 3см – 6 месеца. Xin Ma и сътр. [43]

също отбелязват разлика в преживяемостта в зависимост от размера на тумора като по-малките от 4см имат MS от 26месеца срещу 16месеца при размер по-голям от 4см. Gryn и сътр. [52] докладват повишена преживяемост при размер по-голям от 5см (p=0.03). Според Carlos Zerrweck и сътр. [178] MS при пациентите с размер на тумора по-малък от 5см(n=21) е по-дълъг от тези с размер по-голям от 5см (74 и 20мес съответно)(p=0.011). Унивариантен анализ извършен от Strong и сътр. [177] показва, че размер на тумора по-голям от 4.5см е прогностичен фактор за лоша преживяемост(p=0.01). В противовес на горепосочените анализи, други автори не намират статистическа зависимост между размер на тумора и средна преживяемост [18,45,46].

Друг важен момент при анализирането на МТНЖ е разделянето им на синхронни и метахронни. Първите се откриват едновременно и в рамките до 6 месеца след установяване на първичния тумор, а вторите след шестия месец. Отношението синхронни към метахронни метастази най-често е 3:1 [59,138,183,184]. Едно от важните клинични характеристики на метахронните метастази е времето преминало от момента на лечение на първичното злокачествено заболяване до появата ма метастаза. Този период е дефиниран от повечето автори като интервал свободен от заболяване (DFI). Продължителността на този период според литературни данни варира в широк диапазон от 6 месеца до 15г. Докладван е случай на метастаза в надбъбреците, която е установена 21г. след радикална нефректомия по повод бъбречно-клетъчен карцином [183]. Weithofer и сътр.[185] наблюдавали пациент, при който надбъбречната жлеза е била засегната от метастатичен процес 23год. след първоначалното лечение. Следователно продължителният DFI при болни с анамнеза за злокачествено заболяване не изключва възможността за метастатично засягане на надбъбреците [184,186,187]. Според Muth и сътр.[45] средният интервал от момента на първата операция до появата на метастаза в

групата пациенти с метахронно представяне (n=21) е 48 месеца (10-460) и средният DFI е 26 месеца (0-117). Не установяват статистическа разлика в преживяемостта между синхронни и метахронни, но при метахронните DFI>12месеца се асоциира с 21месеца по-дълга преживяемост (log rank test; p=0.03). Мултивариантен анализ извършен от Paunovic и сътр.[46] демонстрира, че DFI>12 месеца (HR=0.28; 95%CI (0.09-0.90)) е независим прогностичен фактор за продължителна преживяемост при адреналектомирани пациенти по повод на метастаза. Kim и сътр.[48] и Sarela и сътр.[138] също чрез мултивариантен анализ достигат до заключението, че DFI>6месеца е независим прогностичен фактор за повишена преживяемост. Paul и сътр.[179] представят 77 пациенти с адренални метастази с DFI от 23 месеца (range 0-264), като MS за групата пациенти с DFI<6 месеца е 19 месеца сравнено с 34 месеца за групата пациенти с DFI>6 месеца. Това е статистически сигнификантно (p<0.05). Според Howell и сътр.[188] пациентите със синхронни метастази имат сигнификантно по-къса преживяемост в сравнение с метахронните с MS от 14месеца срещу 41месеца и 5г. преживяемост от 21% срещу 34% (p=0.028). Пациенитие с DFI<12 месеца са с по-лош изход в сравнение с тези с DFI>12 месеца с MS от 13 месеца срещу 41месеца и 5г преживяемост от 0% и 39% съответно (p=0.038). Други автори също отбелязват по-добра преживяемост при пациентите с метахронни метастази [44,48,138,177,181,189] за разлика от други, които не намират статистическа зависимост [43, 35,53,190].

Друг прогностичен фактор за преживяемост, който се разглежда от редица автори е хистологичният вид на тумора. Като цяло бъбречноклетъчният и колоректалният карцином имат по-добра преживяемост в сравнение с NSCLC [43,45,182]. Мултивариантен анализ, извършен от Gryn и сътр.[52] показва, че белодробните НМ (p=0.008) в сравнение с „други” (p=0.006) са прогностичен фактор за лоша

преживяемост. Голямо Европейско ретроспективно проучване докладва, че пациентите с НМ от RCC имат по-дълга преживяемост (средно 84месеца) в сравнение с колоректалния, NSCLC и други карциноми със средна обща преживяемост от 24-29месеца [181]. Според Howell и сътр.[188] пациентите с НМ от белодробен карцином имат сигнификантно по-кратка преживяемост с MS от 17 месеца и 5год преживяемост от 27% в сравнение с други първични злокачествени тумори, при които MS е 47 месеца, а 5год преживяемост е 38% (p=0.033). Romero Arenas и сътр.[54] не намира сигнификантна разлика в преживяемостта между пациентите с НМ от белодробен карцином и НМ от меланом и други карциноми (1.59 срещу 2.03 срещу 3.99г, p=0.465). Xin Ma и сътр.[43] и Renehan и сътр.[191] установяват, че BMI се асоциира с повишен риск от злокачествено заболяване. Друг прогностичен фактор за лоша преживяемост, установен чрез мултивариантен анализ от Hwang и сътр.[44] е GPS (Glasgow Prognostic Score). Той представлява комбинация от CRP (С реактивен протеин) и албумин и е оценен при различни видове злокачествени заболявания като RCC, рак на гърдата, NSCLC, гастроезофагеален и колоректален карцином [192-197]. CRP е чувствителен маркер за системно възпаление и повишените нива се асоциират с по-лоша преживяемост при карциномно болни [198].

1.3.2. Надбъбречни метастази от недребноклетъчен белодробен карцином *(NSCLC -Non small cell lung cancer)*

Надбъбречните метастази, произхождащи от NSCLC са чести и се срещат в приблизително 10% до 59% от пациентите при аутопсия [8,15]. В 5-10% от пациентите оперирани от белодробен карцином се откриват НМ при рутинно проследяване с помощта на CT [13,199,200]. Значително по-голямата честота на хомолатералните надбъбречни метастази (p=0.005) засилва хипотезата за лимфно разпространение като механизъм на

метастазиране, постулирано от Karolyi и сътр.[201]. На базата на анализа върху аутопсирани пациенти той достига до заключението, че е по-вероятно в ранните стадии НМ от NSCLC да се локализират хомолатерално по отношение на първичния тумор. Ето защо според Porte и сътр.[202] хомолатералните синхронни метастази трябва да се резецират заедно с първичния тумор, освен при пациентите с напреднал карцином с макроскопско N2 ангажиране, тъй като често са налице и микрометастази и на други места (мозък, кости, черен дроб). Синхронните контралатерални метастази е вероятно да са първа проява на дисеминирано разпространение на болестта, защото се разпространяват главно по хематогенен път. Агресивната оперативна намеса в тези случаи не изглежда да е индицирана, заради необходимостта от двукратна анестезия. Също така пациентите с доказано N2 ангажиране не трябва да се подлагат на резекция, а да се вземат предвид алтернативни методи като лъчетерапия или химиотерапия. Има доказателства и от други автори, че съществуват ретроперитонеални лимфни пътища, чрез които е възможно директното разпространение на туморни клетки между белия дроб и надбъбречната жлеза [203].

Екстраторакалното разпространение на NSCLC обикновено предвещава тежка прогноза, но при пациенти с изолирани надбъбречни метастази може да се постигне повишена преживяемост [12,28,61,174,189,199,202,204,205]. Средната обща преживяемост (MOS) след адреналектомия според различни автори варира между 11 и 14 месеца [58,189,202,206]. Raz и сътр. [207] представят 20 пациенти с резекция на надбъбречната жлеза по повод на изолирани метастази от NSCLC и 17 пациенти третирани неоперативно. Той съпоставя MS при двете групи пациенти, като при тези с резекция е 19месеца, а при неоперираните-6месеца (p=0.005). Пет годишната OS след адреналектомия е 34%,

сравнена с 0% при неоперираните (p=0.002). Други автори представят 5год преживяемост между 23.3% и 31% [32,174,189,208].

Някои автори разглеждат и влиянието на химиотерапията или лъчетерапията върху преживяемостта при пациенти с надбъбречни метастази от NSCLC. Luketich and Burt [28] са едни от първите, които демонстрират повишена преживяемост след адреналектомия и адювантна химиотерапия за НМ (n=8, MS-31месеца) в сравнение с останалите пациенти, които получили само химиотерапия (MS- 8.5 месеца). Pfannschmidt и сътр.[206] представят петима пациенти, получили адювантна химиотерапия и резекция с MS от 12.6 месеца (CI:6.6-18.8) и шест пациенти само с резекция с MS от 12.4 месеца (CI:8.1-16.8), което не е статистически сигнификантно**.** Подобни са резултатите и на Abdel-Raheen и сътр.[58], според които MOS за пациентите, претърпели адреналектомия и химиотерапия (n=8) е 19(8-109)месеца, а за тези с адреналектомия само (n=5) - 14(6-25)месеца. При преглед на 2500 пациенти оперирани от NSCLC, Albain и сътр.[209] установяват 7% единични метастази в надбъбречната жлеза. Пациентите, на които е проведена само химиотерапия имали MS от 8.5 месеца, а при групата пациенти с химиотерапия и адреналектомия MS е бил 31 месеца(p=0.03). Всички които са били само на химиотерапия са починали до 21 месеца. В хирургичната група трима пациенти са били живи съответно на 3, 21 и 61 месец. Три годишната преживяемост в хирургичната група е 38%. Няколко доклада са публикувани и за ролята на лъчетерапията при надбъбречни метастази [210-212]. Soffen и сътр.[210] докладват MS от 6 месеца при 9 пациенти с карцином на белия дроб и изолирани надбъбречни метастази. Miyaji и сътр.[211] представят случай преживял повече от 34 месеца след лъчетерапия за метахронна надбъбречна метастаза при пациент след резекция на NSCLC**.**

Продължителният DFI е определен от много автори като прогностичен фактор за повишена преживяемост при пациенти с надбъбречни метастази от NSCLC и точно тези болни са подходящи за хирургична резекция [34,48,58]. Други автори не подкрепят тази хипотеза [174,206,213]. Униариантен и мултивариантен анализ извършен от Mercier и сътр.[189] демонстрира, че DFI> 6 месеца е единствен предиктор за повишена преживяемост при пациентите след адреналектомия по повод на НМ. Всички пациенти с DFI<6 месеца са починали до втората година след резекция, докато 38% от пациентите с DFI>6 месеца са преживели до петата година след адреналектомия. Той установява значителна разлика в преживяемостта межу синхронни и метахронни метастази в полза на вторите, а това е друг важен момент при преценка за терапевтично поведение при НМ**.** Други автори не са съгласни с неговото твърдение [190,206,207,214]. Пациентите с N2 лимфен статус според някои нямат отношение към преживяемостта на пациентите с NSCLC [174,189]. Raz и сътр.[207] докладват, че 55% от адреналектомираните пациенти за метастази от NSCLC имали статус N2 или T4 стадий, сравнени с 70% от пациентите, които не са адреналектомирани, но тази разлика не е статистически сигнификантна (p=0.036). При групата с No или N1 статус 5 годишната OS е била 52%, докато от групата със N2 статус няма пациент, който да е оцелял повече от 5год. (p=0.008). Извършвайки статистически анализ на преживяемостта между ипсилатералните и контралатералните надбъбречни метастази по отношение на първичния тумор той установява, че първите имат 85% 5годишна OS, сравнена с 0% (p=0.003). В систематичен преглед на Tanvetyanon и сътр.[214] приблизително 83% от пациентите с ипсилатерални тумори са живи на 5 година, сравнено с 0% при пациентите с контралатерални метастази (p=0.002). Porte и сътр.[174] не намират значителна разлика в преживяемостта между контралатералната и ипсилатералната групи.

1.3.3. Надбъбречни метастази от бъбречно-клетъчен карцином (RCC -Renal cell carcinoma)

Няма единно мнение за механизмите и факторите, способстващи метастазирането в надбъбречните жлези. Някои автори описват съдове, които преминават фиброзната преграда между надбъбрека и горния полюс на бъбрека, осъществявайки по този начин директен път на метастазиране от бъбречния тумор към надбъбречната жлеза [215]. Докладвана е честота на метастатично ангажиране на ипсилатералната НЖ от 1.1 до 10% при радикална нефректомия за RCC с рутинна адреналектомия [105,106,179,216-219]. Контралатералната надбъбречна жлеза се засяга от метастази от RCC в 0.4% и 1.5% в две проучвания съответно [105,220]. В аутопсионно проучване на пациенти с RCC, проведено от Saitoh и сътр.[221] са докладвани ипсилатерални и контралатерални надбъбречни метастази в 19.1% и 11.5% съответно. Lemmers и сътр. [222] представя случай на RCC с контралатерална НМ, възникнала 15 години след радикална нефректомия, когато на пациент с ипсилатерлната надбъбречна жлеза не е била отстранена. Единични адренални метастази се срещат в 0.8 до 3% от случаите [103,105,106,223].

Въпреки ниската честота на метастазиране на RCC в НЖ, много изследователи извършват рутинна адреналектомия поради близката анатомична връзка между бъбрека и надбъбречната жлеза [224,225]. Адреналектомията увеличава оперативното време и се асоциира с малка, но допълнителна морбидност [226,227]. Това наложило в практиката да се извършат многобройни анализи за необходимостта от отстраняването на НЖ, да се разработят прогностични фактори, които да начертаят поведение при бъдещи такива случаи. В частност било установено, че при RCC вероятността за метастатично поражение на НЖ зависи от степента на разпространение на първичния тумор (стадий според TNM класификация-та), неговия размер, локализацията в самия бъбрек, наличие на регионални

лимфно-възлови метастази, мултифокален растеж, съдова инвазия. От друга страна новите образни методи позволяват точна диагностика на надбъбречните метастази предоперативно с цел да се избегне ненужното ѝ отстраняване [103,228,229]. Leibovitch и сътр.[103] описват 100% чувствителност в предоперативната диагностика на НМ с помощта на СТ. Kuczyk и сътр.[104] диагностицират надбъбречни метастази предоперативно в 19 от 27 пациенти(70%). От 56 пациенти с НМ Siemer и сътр.[106] описват 30 пациенти, от които при 23 (76.7%) метастазите са коректно диагностицирани с помощта на предоперативна СТ. Winter и сътр.[223] установили, че предоперативната СТ при доказване на НМ е неуспешна при 6 от 8 пациенти. Shalev и сътр.[219] описват само 2 от 11 пациенти, при които се установява НМ с помощта на предоперативна СТ.

Внедряването на нови таргетни агенти като Sunitinib проправя път към успешно подобряване на преживяемостта при метастатичен RCC [230,231]. Въпреки това хирургичната резекция на НМ от RCC е единствената лечебна процедура при селектирани пациенти [179,220,232]. Редица автори са докладвали дълга преживяемост след адреналектомия за метастаза от RCC [36,106,112,233]. Според Siemer и сътр.[106] няма статистическа разлика в 5 год. преживяемост между групата пациенти с радикална нефректомия и ипсилатерална адреналектомия(75%), сравнена с групата пациенти без адреналектомия (73%). Една трета от пациентите с единични НМ са преживели. Robey и сътр.[218] също не установяват разлика в 5год. и 9год. преживяемост между пациентите с нефректомия и адреналектомия и тези без адреналектомия. Това отново поставя въпроса за необходимостта от отстраняването на НЖ при радикална нефректомия. При няколко проучвания се наблюдават, че метастазите от RCC (не чрез директна инвазия) в ипсилатералната НЖ трябва да се разглеждат като далечни метастази и че необходимостта и ползата от ипсилатерална

адреналектомия при радикална нефректомия са изключително ограничени [219,226,234].

Туморните характеристики, които се свързват с висок риск за ангажиране на ипсилатералната НЖ при RCC са васкуларна инвазия в първичния тумор и наличие на регионални лимфновъзлови метастази [104,219,223,226,235,236], мултифокален туморен растеж [104,235,237], плеоморфен клетъчен тип [235], напреднал размер на тумора [234,226,235]. Moudouni и сътр.[236] не намират връзка между размер на тумора и ангажиране на ипсилатералната НЖ ($p>0.05$). Li GR и сътр.[225] докладват, че няма инвазия в НЖ от горно-полюсов тумор на бъбрека с размер <5см/д. Неговото мнение е, че не трябва да се извършва рутинна адреналектомия при малки размери на бъбречните тумори, дори и когато са в горния полюс. Sagalowsky и сътр.[226] установяват, че при пациентите с горно-полюсови бъбречни тумори честота на НМ е 8.6% в сравнение със средно- и долнополюсовите, където честотата е 1.8% и 1.9% съответно. De Sio и сътр.[237] съобщават, че 45% от бъбречните тумори са локализирани в горния полюс. Според Tsui и сътр.[216] горнополюсовата локализация на бъбречния тумор е предиктор за появата на НМ. Wunderlich и сътр.[235] не намират сигнификантна корелация между НМ и бъбречно-туморната локализация, а von Knoblock и сътр.[238] дори отбелязват по-висока честота на долнополюсовите тумори. Други автори твърдят, че рутинната адреналектомия не е необходима, когато туморът на бъбрека е локализиран в долния полюс [103, 218,219,234].

Лявостранните бъбречни тумори са по-често описани в литературата [223,226,239]. De Sio и сътр.[237] докладват 55% ангажиране на НЖ от туморен процес в ляво. Повишена честота на НМ лявостранно е докладвана и от Leibovitch и сътр.[103], според който причината за това най-вероятно се крие в общия венозен дренаж на НЖ и горната част на бъбрека в ляво. За разлика от тях Shalev и сътр.[219] и Knobloch и

сътр.[238] описват 73% и 58% съответно надбъбречно участие в дясно. Други автори са на мнение, че няма значителна разлика между левостранни и десностранни [226, 235]. От друга страна Tsui и сътр.[216] докладват повишена честота на НМ в ляво (67%) само в случаи на тромбоза на реналната вена, а в дясно честотата е била 20% и че причината за това са анатомичните особености на венозния отток и лимфната система на левия надбъбрек. Moudoni и сътр.[236] описват 14 пациенти с ипсилатерални НМ от авансирал RCC. Четири от 6 (67%) с дясна и 5 от 8 (63%) с лява локализация се асоциират с ренална венозна тромбоза ($p<0.02$). Поради спорните заключения на отделните автори лява или дясна локализация не може да се счита за рисков фактор за метастазиране.

В литературата съществуват редица анализи относно честотата на НМ при бъбречно-клетъчен карцином в зависимост от стадия по TNM класификацията. В проучване на Sagalowsky и сътр.[226] се описва нарастване на честотата на НМ с увеличаване на стадия за:

- T1-2 – 1.2%;
- T3a – 6.5%;
- T3b – 9.6%;
- T4 – 16.7%.

Подобни са резултатите и на Moudoni и сътр.[236]: НМ се срещат в следните проценти при пациентите със стадий

- T1-2 – 0.9%;
- T3 – 12.5%;
- T4 – 33%.

De Sio и сътр.[237] анализирали две групи пациенти: едната включва 76 пациенти със стадий T1-2, а втората- 125 пациенти със стадий T3-4 по TNM класификацията от 1997г. Честотата на НМ в първата група била 1.3%, а във втората- 6.4%. При преглед на различни доклади се установява,

че приблизително 85% (62%-100%) от пациентите с НМ имали първичен тумор в стадий Т3 или повече [219,223,226,228].

1.3.4. Надбъбречни метастази от малигнен меланом (Melanoma malignum)

Според аутопсионни източници меланомните метастази в НЖ варират от 36% до 54% [240,241]. В ретроспективен преглед на 5638 пациенти с меланом, Mittendorf и сътр.[242] докладват 1180 пациенти, които са развили далечни метастази, включващи 154(13%) с НМ. Надбъбречната жлеза е първо място на метастазиране в 14(42%) от случаите. Според него изолираните НМ и нормалните нива на лактат дехидрогеназата се асоциират с продължителна преживяемост след адреналектомия. Допълнителни фактори, които благоприятстват хирургичната резекция включват DFI>1година, резектабилни екстраадренални метастази и частичен отговор на предоперативна системна терапия. Haigh и сътр.[243] докладват 10(37%) от общо 83 пациенти, оперирани за меланомни метастази в НЖ като първо място при метастазиране и само 3 (5%) при неоперираните пациенти.

Голяма част от пациентите с меланомни метастази в НЖ имат синхронни метастази и в други висцерални органи. Въпреки това хирургичната резекция е първи метод на избор, когато метастатичното разпространение е ограничено в рамките на НЖ и/или други резектабилни екстра-адренални метастази. За пациентите с висцерални меланомни метастази като мозък, бял дроб, гастроинтестинален тракт, пълната резекция може да подобри общата преживяемост, а също и да облегчи симптомите [244-249]. Преживяемостта при пациентите с отдалечени невисцерални меланомни метастази е малко по-добра с MS от 17 до 50 месеца и 5 годишна преживяемост от 9 до 42.3% [245,246]. Mittendorf и сътр.[242] докладват, че пациентите със синхронни метастази имат OS от 6.6 месеца, сравнени с 18.7 месеца при тези с изолирани НМ ($p<0.0001$).

Двадесет и двама (14%) от 154 са претърпели хирургична резекция за НМ. След средно проследяване от 12.6 месеца, 9(41%) пациенти, които са претърпели адреналектомия са живи, включващи 7 без рецидив. Историята за предишни метастази не променя значително OS (MOS е 6.7 месеца за тези с наличие срещу 8.5 месеца за тези с липса)(p=0.14). За период от 17години Collinson и сътр.[30] извършили 23 адреналектомии за меланомни метастази, от които 18 били и с други метастази. Средното време от диагнозата на първичния меланом до диагнозата на НМ е 58 месеца при адреналектомираните и 43 месеца при неоперираните. Средната OS за адреналектомираните пациенти е 16 месеца от диагностицирането на НМ и 13 месеца от адреналектомията. Едногодишната преживяемост е 61% за оперираните пациенти, двугодишната е 39%. Общата преживяемост за хирургичната група е по-дълга от нехирургичната и тази разлика е статистически значима (p<0.00001). Haigh и сътр.[243] докладват 27(33%) от 83 пациенти, претърпели хирургична резекция за НМ от малигнен меланом с MS от 18.6 месеца. Останалите 56(67%) пациенти са неоперирани и имали MS от 7.7 месеца. В оперираната група MS е 25.7 месеца за пациентите претърпели потенциално лечебна резекция и 9.2 месеца за тези, претърпели палиативна хирургия. От 18 пациенти, претърпели потенциално лечебна резекция 10(56%) преживели повече от 2 години. Пациентите с висцерални метастази от меланом обикновено имат лоша прогноза и настоящите препоръки са за приложението на системна терапия.

1.3.5. Надбъбречни метастази от хепатоцелуларен карцином *(Hepatocellular carcinoma-HCC)*

Честотата на НМ от НСС е 8.4% при аутопсирани пациенти [262] и между 2.4 и 6.9% в клинични случаи [250-252]. Въпреки, че надбъбречната жлеза е второто най-често място за метастазиране от НСС след белия дроб,

все още няма изградени насоки за терапевтично поведение при тези пациенти. Адреналектомията се счита за метод на избор от редица автори [253-255] и начин за постигане на дългосрочна преживяемост при пациенти с НМ от НСС [256]. Към днешна дата не са много пациентите с адреналектомия за НМ от НСС : една група от 13 пациенти [251], друга от 7 пациенти [257] и няколко други с по-малко от 5 пациенти [252-253]. Momoi и сътр.[251] представят две групи пациенти: с адреналектомия (n=13) и без (n=7) след пълно лечение на първичния НСС. Процентите на преживяемост за двете групи съответно са 68% и 100% на първата година, 34% и 28% на третата година, 34% и 14% на петата година. Park и сътр.[252] разделят пациентите в три групи: при първата е извършена адреналектомия (n=5), при втората група пациенти е извършено нехирургично лечение като TACE, химиотерапия, лъчетерапия (n=19, а третата група не са получили никакво лечение (n=6). MS за тези три групи пациенти е съответно 21.41; 11.05 и 5.64 месеца. Разликата в кумулативната преживяемост в зависимост от терапевтичния подход при НМ от НСС при добре контролирани чернодробни тумори е статистическа зависима (p=0.0355).

При пациенти с лош терапевтичен контрол върху първичния НСС тумор или допълнителни далечни метастази, неподходящи за адреналектомия Taniai и сътр.[258] предлагат транскатетърна хемоемболизация (TACE) като метод на избор, имайки предвид хиперваскуларизацията на НМ. Той отчита факта, че TACE е технически трудно осъществим поради артериалното снабдяване на НЖ от три източника: долна диафрагмална артерия, аорта и бъбречна артерия. Перкутанното инжектиране на етанол (PEIT) е другата терапевтична опция въпреки риска от имплантиране на туморни клетки [259] или кървене от тумора [253]. Недостатък на този метод е невъзможността да се използва при тумори с големи размери [260], тъй като е необходимо постигането на пълна некроза на тумора. Rousselet

и сътр.[257] докладват преживяемост повече от 47 месеца за пациент след PEIT.

1.4 Лечение на метастатичните тумори на надбъбречната жлеза

1.4.1. Хирургичен метод

Основен метод за лечение на МТНЖ си остава хирургичният. Спорен е въпросът относно показанията за адреналектомия при МТНЖ. Голяма част от авторите базират своя терапевтичен подход, като отчитат следните фактори: хистологичен вид и разпространеност на първичния тумор, обща характеристика на метастазите (метахронни или синхронни, солитарни или множествени), местна разпространеност на тумора (има ли инвазия в съседни органи и съдове), наличие на регионарна лимфаденопатия [35,51]. Адреналектомията при МТНЖ трябва да бъде съобразена с принципите на онкологичната радикалност. Това включва отстраняване на надбъбречната жлеза с туморната формация заедно с мастната тъкан и регионалните лимфни възли. Необходимо е прецизност и деликатност при извършването на адреналектомията, тъй като нарушаването на целостта на капсулата на тумора може да доведе до имплантиране на ракови клетки [261].

Радикалната хирургична резекция е важен фактор, определящ прогнозата в следоперативния период [51,53]. Според Sebag и сътр.[51] има три нива на радикалност след адреналектомия по повод на МТНЖ:

– R0 – отсъствие на макроскопски и микроскопски признаци на злокачественост в резекционните линии;

– R1 – макроскопска пълна резекция, но микроскопски наличие на туморни клетки в резекционните линии;

– R2 – макроскопски непълна резекция.

Онкологично радикална операция при МТНЖ следва да се счита R0 адреналектомията, а палиативна при R1 и R2. Те докладват 9 пациенти (56%) със статус R0, трима с R1 и четирима с R2 след извършена лапароскопска адреналектомия (LA) при всички пациенти**.** Всички

пациенти с R2 са починали в рамките на 24 месеца, а пациентите които са живи без заболяване (n=3) са имали пълна макроскопска резекция. Някои автори отчитат 100% отрицателни резекционни линии след адреналектомия [47,50]. Gryn и сътр.[52] отчитат 26.7% (n=12) позитивни резекционни линии. Strong и сътр.[177] извършили 94 адреналектомии за изолирани НМ. При 66 пациенти с отрицателни резекционни линии MS е бил 36 месеца, а при 28 пациенти с положителни резекционни линии MS е бил 18 месеца. Позитивните резекционни линии според тях не са значими относно преживяемстта (p=0.12). Те отчитат по-добра едно, дву и три-годишна преживяемост при пациентите с отрицателни резекционни линии.

Особен интерес представляват данните за местен рецидив в следоперативния период. Moinzadeh и сътр.[53] съобщават за местен рецидив след LA за МТНЖ при 7 от 30 пациенти (23%), което говори за висок риск на рецидив. Други автори не съобщават за нито един случай на рецидив или порт сайт метастази след ендоскопска адреналектомия дори при големи метастази [29,51]. Вероятността за местен рецидив зависи от хистологията на първичния тумор, разпространеността на туморния процес и радикалността на операцията [53,138,278]. Продължителността на безрецидивния период е важен предиктор за преживяемост при пациентите след адреналектомия по повод МТНЖ. Безрецидивен период по-дълъг от 6 месеца, по мнение на някои автори, е благоприятен прогностичен фактор при адреналектомия по повод на МТНЖ [138]. Той зависи от биологичната агресивност и злокачественост на първичния тумор.

Адреналектомията може да бъде и палиативна. Пациентите, които имат абдоминална болка или други симптоми, причинени от наличието на НМ обикновено съобщават за подобрение на симптомите след резекцията на НЖ [262]. Ако пациентът е неподходящ за хирургично лечение или когато туморът е нерезектабилен, радиотерапията е показана за контрол над локалните симптоми [263].

С развитието на минимално инвазивната хирургия, лапароскопската адреналектомия (LA) за НМ за първи път е докладвана през 1999г. от Heniford и сътр.[29]. Абсолютни индикации за отворена адреналектомия (ОА) и противопоказания за LA са високорискови кардиопулмонални пациенти, коагулопатия, размер на тумора над 12см. Относителни индикации за ОА са затлъстяване, голям размер на тумора, предишни хирургични интервенции. Изборът на хирургична техника за надбъбречния тумор зависи от:

- специфичните характеристики;
- вид;
- размер;
- биологично поведение;
- локализация;
- билатералност;
- съдови характеристики;
- не на последно място е опита на хирурга.

Индикации за ОА могат да бъдат също хеморагия, която не може да се овладее лапроскопски, тясно работно пространство при лапароскопския подход, поради затруднена анатомия и дисекция, туморна инвазия към вена кава, черен дроб или бъбрек. Като се имат предвид различните достъпи, ОА може да се класифицира по следния начин:

1) Трансперитонеален достъп
   - преден трансабдоминален;
   - среден;
   - напречен;
   - субкостален.
2) Екстраплеврален-екстраперитоеален
   - латерален;
   - заден.

3) Трансплеврален-трансдиафрагмален

– транс-торако-абдоминален

Най-често използвани подходи при ендоскопска адреналектомия, представени на Фиг.1 са:

1) Трансперитонеален (TP)

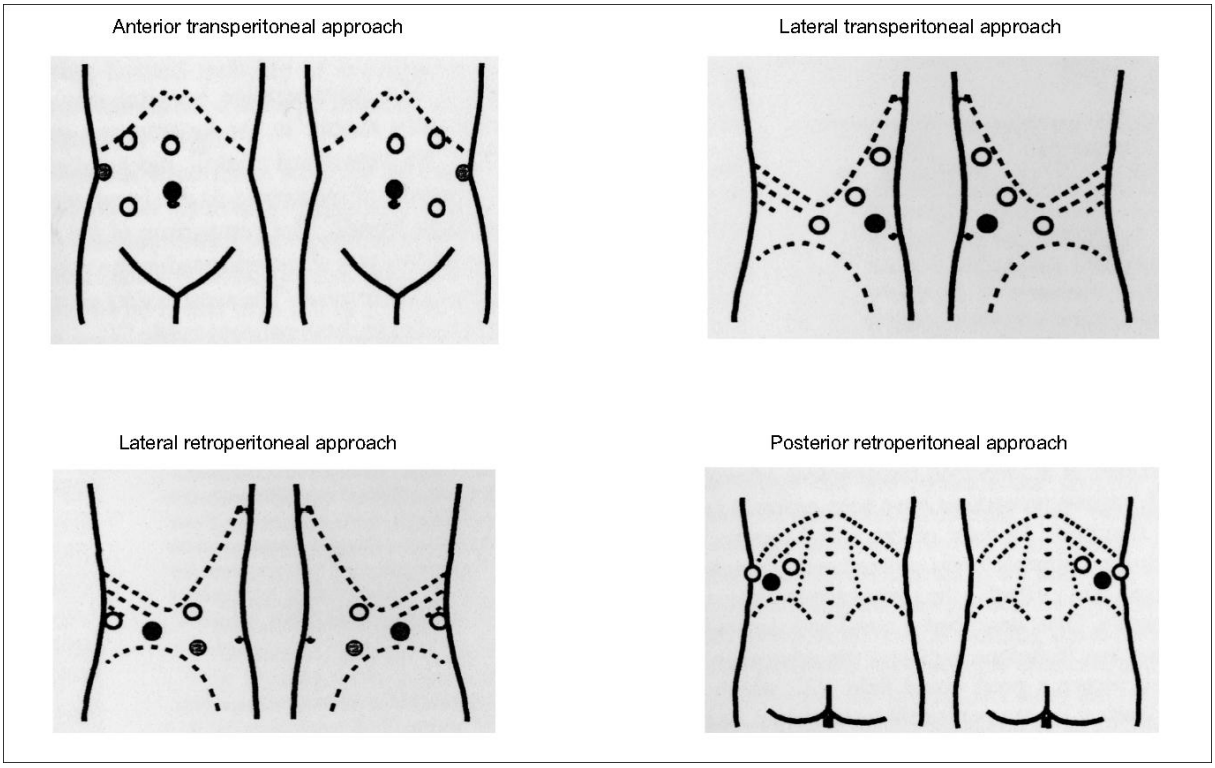
– преден;

– латерален.

2) Ретроперитонеален (RP)

– латерален;

– заден.

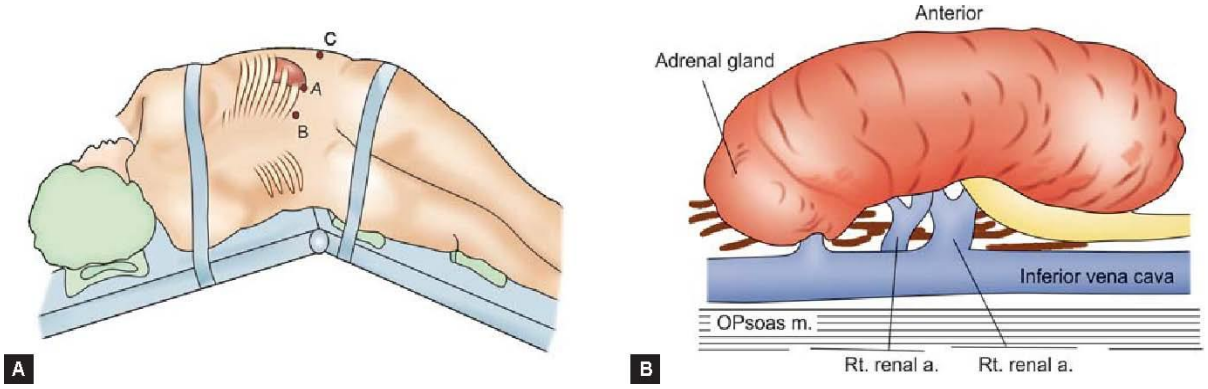


Фиг.1 Видове хирургични подходи при ендоскопска адреналектомия по Suzuki [264].

1.4.1.1. Латерална ретроперитонеална адреналектомия (Lateral retroperitoneal adrenalectomy)

Този подход към надбъбречната жлеза се използва, за да се избегне увреждане на висцерални органи. Недостатък на метода е ограниченото работно пространсво при тумори по-големи от 7см. Пациентът е поставен

в странично положение с пречупена операционна маса, за да се разграничи пространството между 12-то ребро и криста илиака(Фиг.2 А,В).



Фиг.2 (А, В) Позиция на пациента с порт сайтове при дясна латерална ретроперитонеална адреналектомия (А) и важна анатомична особеност (В) по Tullavardhana [265].

Техниката на Hasson включва извършването на 2см разрез на кожата под 12-то ребро, дисекция на мускулите до достигане на лумбодорзалната фасция и навлизане в ретроперитонеалното пространство. Работно пространство се създава с помощта на балонна дилатация (вкарване на 800 куб.см въздух). След това се въвежда 10мм троакар за поставяне на 10мм лапароскоп, след което се инсуфлира въглероден диоксид за генериране на пневморетроперитонеум до 15ммHg. Втори троакар се поставя по предна аксиларна линия по средата между ребрената дъга и илиачната кост. Трети троакар се поставя отзад между 12-то ребро и криста илиака по страничния ръб на сакроспиналния мускул. Като опция четвърти порт се поставя по предна аксиларна линия на 5-7см под третия порт и може да се използва за ретракция по време на дисекция. Важен ключ за анатомичен ориентир при този подход служи мускулус псоас [266-268]. Б България в клиниката по хирургия към Александровска болница, благодарение на висококвалифициран екип този хирургичен метод се превърна в метод на избор не само при бенигнени тумори на НЖ, но и при метастатични [269,270]. Разработен е също и дисертационен труд, анализиращ пери- и

постоперативните резултати от приложението на латералната ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия [271].

1.4.1.2. Задна ретроперитонеална адреналектомия (Posterior retroperitoneal adrenalectomy)

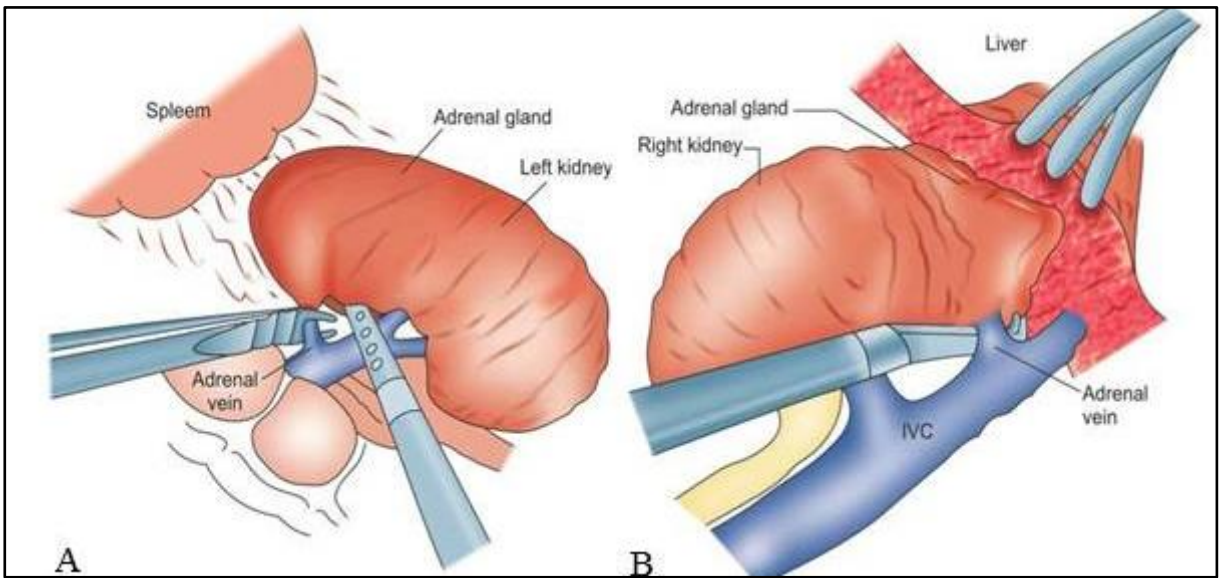
Тази техника за първи път е докладвана от Walz и сътр.[272] през 1999г. Пациентът се поставя в странична флангова позиция и се създава работно пространство както е описано при латералния подход. Първоначалната дисекция се извършва над НЖ и продължава по нейната медиална повърхност до визуализация на съдовете и тяхното лигиране. Този хирургичен подход изисква по-голям хирургичен опит и работа в ограничено пространство [266,268].

1.4.1.3. Трансперитонеална лява адреналектомия (Transperitoneal left adrenalectomy)

Пациентът се слага в странична позиция с лявата страна нагоре при начупена операционна маса. С помощта на иглата на Veress на 3см под ребрената дъга по предна аксиларна линия се създава пневмоперитонеум до 15mmHg. На мястото на иглата се поставя 10mm троакар за лапароскоп. Втори 10mm троакар се поставя по задна аксиларна линия и 5mm троакар по медиоклавикуларната линия. Следва мобилизация на слезката чрез дисекция на спленоколичния и спленореналния лигамент. Извършва се дисекция на фасцията на Gerota между горния полюс на левия бъбрек и НЖ. Медиално от към бъбрека се идентифицира лява ренална вена (Фиг.2 А). Дисецира се лява надбъбречна вена, след което се лигира и резецира. Надбъбречната жлеза се отстранява с помощта на торба.

1.4.1.4. Трансперитонеална дясна адреналектомия (Transperitoneal right adrenalectomy)

Пациентът е в странична позиция с дясната страна нагоре. Троакарите се слагат както е описано при левостранната адреналектомия. Мобилизира се линията на Toldt, чрез триангуларния лигамент, за да се екартира черния дроб каудално. Следва мобилизация на дванадесетопръстника с експозиция на десен бъбрек, дясна надбъбречна жлеза и вена кава инфериор. Дисекцията се извършва медиално и каудално за да се идентифицира дясна надбъбречна вена, след което се клипсира и резецира (Фиг.3 B). Продължава дисекцията на НЖ, след което се екстрахира чрез торбичка.



Фиг.3(A, B) Дисекция на лява (A) и дясна (B) надбъбречна вена при LA по Tullavardhana [265].

1.4.2. Сравнение между различните видове оперативни подходи

Изборът на хирургична техника зависи от:

- опита и предпочитанията на хирурга;
- размера и локализацията на туморната формация;
- хабитус на пациента;

– предишни интраабдоминални хирургични намеси, причиняващи постоперативни адхезии.

Редица ретроспективни проучвания сравняват ОА и LA, а също и отделните видове LA. Извършването на LA за НМ е безопасна и дава сходни онкологични резултати като ОА. Няколко доклада демонстрират безопасността и сходни онкологични резултати за LA за НМ в сравнение с ОА [18,19,29,41,50,51,53,138,177,273]. Лапароскопската адреналектомия се асоциира с намалена постоперативна болка, по-къс болничен престой и по-добри козметични резултати и възстановяване в сравнение с ОА [274,275,276]. Докладван е случай и на SARA(Single access retroperitoneal adrenalectomy) за надбъбречен тумор в нашата клиника [277].

Heniford и сътр.[29] са едни от първите, докладвали техните 12 LA за метастази в НЖ. При един от пациентите е извършена конверсия поради инвазия към вена кава. За сравнително краткия период на проследяване от около 8,3 месеца не съобщават за локален рецидив или port site метастази.

Strong и сътр.[177] описват 31 трансперитонеални LA за НМ и 63 ОА за 11 годишен период. По-голямата част от пациентие (58%) са имали белодробен карцином като първичен тумор. Те съобщават за конвертиране към ОА при 4 пациенти (13%), като при трима от тях НМ са били с размер по-голям от 7.5см/д. Няма разлика в крайния резултат относно резекционните линии, с 22% при LA и 29% при ОА, имащи позитивни микроскопски резекционни линии като краен патологичен резултат (p=0.45). За цялата група MS бил 30 месеца с пет годишна преживяемост от 31%. Лапароскопският подход демонстрира значително по-кратко оперативно време(p=0.04), по-малко кръвозагуба(p=0.0007), по-кратък болничен престой(p<0.0001) и по-малко усложнения(p<0.0001).

Adler и сътр.[50] също докладват подобни онкологични резултати между 9 LA(53%) и 8 ОА(47%). Няма значима разлика в оперативното време между двете групи (34-165мин за LA срещу 61-277мин за ОА; p=0.14). Размерът на НМ при LA е по-малък (0.9-4.0см срещу 1.7-8.8см), но

не е статистически значимо. Резекционните линии са негативни при всички пациенти. Не съобщават за локален рецидив и port site метастази.

Romero Arenas и сътр.[54] представят 55 пациенти (61%) с извършена LA, която се асоциира с по-малък размер на тумора (p=0.0001), по-малко кръвозагуба(p=0.0001), по-късо оперативно време (p=0.0325) и по-кратък болничен престой(p=0.0007) в сравнение с OA. Не съобщават за разлика в MOS между OA и LA(2.30 срещу 2.46 години; p=0.4122). Няма значима разлика по отношение на локалния рецидив(29% при LA срещу 11% при OA; p=0.07). Намаленото оперативно време (p=0.0084), кръвозагуба (p<0.0001), размер на тумора(p<0.0001) и болничен престой(p=0.0055) със заден ретроперитонеален подход в сравнение с предна LA и OA. Има съобщения за 19 усложнения при 18 пациенти (21%). Не е установена разлика в процента на усложнения между LA (12. 2%) и OA (7.2%, p=1.0).

Sarela и сътр.[138] не намират разлика в преживяемостта между OA и LA. Glenn и сътр.[42] докладват 37 адреналектомии, като 9(24%) от пациентите претърпели OA, 15(41%)– лапароскопска трансабдоминална резекция, а при 13(35%) е извършена задна ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия (PRA-Posterior retroperitoneal adrenalectomy). Средният размер на тумора е 4см (1-16.5). Няма статистическа разлика в BMI, латералност на тумора или туморен размер между трите хирургични подхода. Всички минимално инвазивни адреналектомии са успешно извършени без необходимост от конвертиране към OA. Сравнени с 9 пациенти с OA те се асоциират с по-кратко оперативно време, по-малко кръвозагуба, по-къс болничен престой. Докладвани са пет постоперативни усложнения при 3(8%) пациенти, всички от които били след OA.

Голяма част от хирурзите предпочитат трансперитонеалния подход (TPA) поради широкото работно пространство и лесното разграничаване на анатомичните структури [278]. Доказано е обаче, че PRA има предимства пред останалите методи от гледна точка на директен достъп до жлезата, избягване на интраперитонеалните органи и адхезии от предходни оперативни интервенции, ако има предишни оперативни интервенции,

както и възможността да се извършват двустранни адреналектомии без да е необходимо препозициониране на пациента [279-282]. Lee и сътр.[283] извършили 43 LA, които са разделени на 26 TPA и 17 PRA. Не установяват значима разлика между TPA и PRA по отношение на години, пол, BMI и локализация на първичния тумор. Кръвозагубата е подобна и при двете групи. Средният размер на тумора при TPA е 3.86см, а при PRA е 2.64 (p=0.224). Задният ретроперитонеален подход изисква по-малко троакари и така се постигат по-добри козметични резултати, по-бързо възстановяване на чревната перисталтика, намалена постоперативната болка, а всичко това води до скъсяване на болничния престой. Скорошни изследвания са показали, че PRA е подходящ, когато се извършва от опитни хирурзи [280-282,284]. Според Walz и сътр.[272] пациентите със злокачесвени тумори, с туморни размери по-големи от 8см/д, със съпътстваща интраабдоминална патология, с тежка форма на затлъстяване са противопоказани за PRA адреналектомия. Прегледът на литературни източници показва, че една част от авторите са приели горна граница на размер на тумора от 5-7см и BMI=35 като идеални за PRA [272,280,282,284].

1.4.3. Алтернативни методи за лечение на МТНЖ

Други методи за лечение на МТНЖ са радиочестотната аблация (RFA) [285-288], трансартериалната хемоемболизация (TACE)[289,290], перкутанно инжектиране на етанол и оцетна киселина [260,290,291]. Перкутанното инжектиране на етанол се извършва при по-малки по размер тумори. Ефектът на TACE за контрол на НМ теоретично е добър, защото метастатичните тумори са хиперваскуларизирани. Затрудненията обаче идват от трудността за пълна емболизация на артериите на НЖ, тъй като кръвоснабдяването и е от три различни артериални източника.

Радиочестотната аблация традиционно се използва за лечение на болката вследствие на НМ с палиативна цел [210,292,293]. Чрез превръщане на радиочестотната вълна в топлинна енергия, радиочестотната енергия проявява цитотоксичен ефект, имащо за резултат денатурация на интраклетъчните и извънклетъчните протеини и като краен

резултат- коагулационна некроза. Soffen и сътр.[210] докладват 16 пациенти с НМ (15 с първичен белодробен карцином и един с неизвестно първично огнище), които са получили радиочестотна аблация с цел облегчаване на симптомите с дози от 35 до 45Gy, представени в три или 2.5Gy фракции. Процентът на отговор е бил 75% като половината от пациентите получили пълно или значително облегчаване на болката. Zeng и сътр.[293] лекували 22 пациенти с НМ от НСС и дози в диапазон 36-54Gy в дневни 2.0Gy фракции за 3-6 седмици. Въпреки, че средната преживяемост е 10 месеца е постигнато значително облегчаване на симптомите с приемлива токсичност.

Скорошни доклади демонстрират, че SBRT(Stereotactic body radiation therapy) за НМ е добра опция за лечение [294-296]. При пациенти с пет или по-малко метастатични лезии SBRT се предлага като лечебна алтернатива за борба с ограничени метастази [297-299]. При пациентите с повече от 5 метастази, SBRT се извършва с цел редукция на тумора и предотвратяване на симптоматична прогресия. Chawla и сътр.[296] докладват 30 пациенти получили SBRT за НМ, като по-голяма част от пациентите имали белодробен карцином като първичен тумор (n=20). При 14 от общо 30 пациенти е извършена SBRT с лечебна цел, а при останалите 16 – с палиативна. От 14 пациенти при шест е извършена SBRT за допълнителни лезии. Общата доза за НЖ е била 16-50 Gy. При 8 пациенти, които са живи към края на проследявания период преживяемостта е била 10-35 месеца(средно 19 месеца). При останалите 22 пациенти, които са починали, преживяемостта е била средно 8 месеца. Преживяемостта на първата и втората год беше 44% и 25% съответно. При 14 пациенти, третирани с лечебна цел MS е била 19 месеца, сравнена с 11 месеца за пациентите, които са третирани палиативно (p=0.23). От 24 пациенти проследени за отговор от лечението при един е постигнат пълен отговор, при 15 – частичен, 4 били със стабилно състояние и 4 с прогресиране на заболяването. Контролът на шестия месец, на първата и на втората година беше 91%, 55% и 27% съответно. От 14 пациенти третирани с лечебна цел,

11 развили далечни метастази на 1-вия,4-тия 11-тия месец след SBRT за техните НМ. Според авторите SBRT е безопасен и ефективен метод за превенция на симптоматична прогресия при НМ.

Ahmed и сътр.[300] са извършили SBRT на 13 пациенти с НМ в Mayo Clinic Rochester от февруари 2009 до февруари 2011г. По-голямата част от пациентите имали белодробен карцином като първичен тумор. Единадесет (84.6%) от пациентите са получили химиотерапия преди това. От всички 13 пациенти 9(69.2%) претърпели SBRT с лечебна цел и 4(30.7%) с палиативна с доза до 45Gy. Осем пациенти са преживели и 5 починали. MS за петте пациенти, които са починали е 6.9 месеца (2.1-15.2). OS за 1год е 62.9%.

Oshiro и сътр.[301] докладват опита си с 19 пациенти, които са получили адювантна лъчетерапия след адреналектомия за НМ от белодробен карцином с метахронни метастази. Общата 1-, 2- и 5 годишна преживяемост е 83%, 56% и 56% съответно. Torok и сътр.[302] съобщават за 7 пациенти с 9 НМ. Първичният тумор при тези пациенти е белодробен карцином при 5 пациенти и хепатоцелуларен карцином при двама. Пациентите получили една и три фракции SBRT с едногодишен контрол от 63% и MOS от 8 месеца след SBRT и 25 месеца от първичната диагноза. Пет от пациентите са били в стабилно състояние, двама били с парциален отговор и един с пълен отговор. Изследователи от Япония съобщават за серия от 10 пациенти, лекувани с SBRT с доза до 48Gy с нито един пациент, който да е развил токсичност и пет постигнали пълен отговор. Едногодишната OS е 78%, а локалният контрол е бил 100% [294].

Ippolito и сътр.[303] анализирали резултатите на 10 проучвания, девет от които са ретроспективни с брой на пациентите вариращ от 7 до 48. Най-общо те са представили резултатите на различни автори от анализа след приложение на SBRT при адренални метастази в табл.2. Те заключили, че при селектирани пациенти SBRT показва обещаващи резултати с ограничена токсичност, което го прави ефективна алтернатива за пациенти, които не отговарят на изискванията за хирургична резекция.

Табл.2 SBRT за надбъбречни метастази по Ippolito [303].

Author	Patients	Primary	Volumes	Technique	Prescription	Dose (median/ range)	N*fraction	BED 10	Response (evaluable pts)		ORR	Toxicity	LC	OS	FUP
									CR	PR					
Katoh 2008 [	8	67% Lung 25% Liver 8% Other	CTV – GTV + 3 mm PTV – CTV + 5 mm	RTRT	80% isodose	48 Gy (30-48)	8	78.8 (40.5-78.8)	5/8 52.5%	2/8 25%	77.5%	ACUTE: none LATE: none	1 y – 100% 2 y – 100%	1 y – 78%	16 months (3-21)
Chawla 2009	30	66.7%Lung 13.3% GI 20% Other	GTV – CTV + PTV – CTV + 7-10 mm	Conformal arcs	100% isodose	48 Gy (16-50)	10(4-16)	56(22.4-75)	1/24 4.16%	15/24 62.5%	66.7%	ACUTE: Fatigue Nausea G1 LATE: none	1 y – 55% 2 y – 27%	1 y – 44% 2 y – 25%	5-21 months
Holy 2011	18	100% Lung	CTV – GTV + 2 mm PTV – CTV + 5-10 mm	Coplanar or non-coplanar static beams	100% isodose	38 Gy (15-40)	5(3-12)	65.6 (22.5-72)	NR	NR	NR	ACUTE: nausea G1-G2(6/18, 33.3%) LATE: stom-ach/duodenum ulcer (2/18, 11.1%)	1 y – 94.4% 2 y – 78.7%	Median 21 months	12 months (2-61)
Guiou 2012	9	100% Lung	NR	NR	NR	25 (20-37.5)	5	47.0	NR	NR	NR	ACUTE: G1-G2 2/19 (22%) LATE: none	1 y – 44% 2 y – 44%	1 y – 52% 2 y – 13%	7.3 months (0-26)
Scorseti 2012	34	64.7% Lung 8.8% Melanoma 26.5% Other	GTV – GTV + 3 mm PTV – CTV + 5 mm	Non coplanar arcs	isocenter	32 Gy (20-45)	4(4-18)	(30-56.3)	3/28 11%	13/28 46%	57%	ACUTE: nausea G2 (6%) LATE: none	1 y – 66% 2 y – 32%	1 y 64.8% 2 y – 53% Median 22.8 months	41 months (12-75)
Ahmed 2013	13	46.15% Lung 30.8% Kidney, Skin 23.05% Other	GTV – CTV PTV – ITV + 5-mm	IMRT and 3D conformal static beams	NR	45 Gy (33.75-60)	5	85.5 (53.62-132)	2/12 16.6%	9/12 75%	91.6%	ACUTE: fatigue G1 (6/11 54.5%), nausea G1-2 (3/11, 27.3%) LATE: fatigue G2 (1/4) Nausea G1-G2 (2/4)	100% (crude)	1 y 62.9% Median 7.2 months	12.3 months (3.1-18)

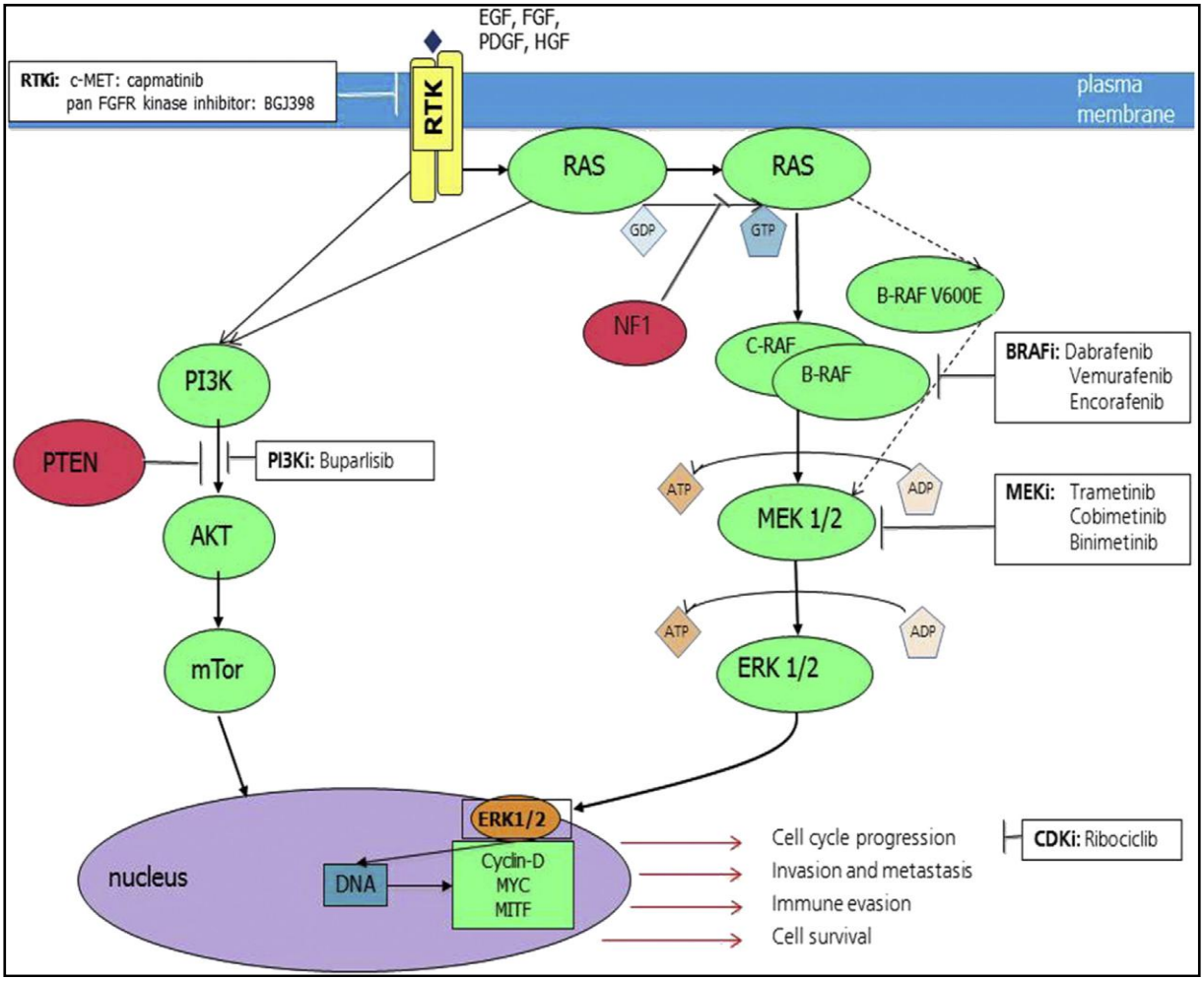
Rudra 2014	10	80% Lung 20% Kidney	GTV – CTV PTV – ITV + 5-mm	Non coplanar static beams	80-90% Isodose	36 Gy (24-50)	3(3-10)	60 (43.2-79.2)	1/10 1%	4/10	50%	ACUTE: fatigue G1 (70%), G2 (10%), G1 toxicity G1 (30%), G2 (10%) LATE: adrenal insufficiency G2(1/10, 1%)	1 y – 73% 2 y – 73%	1 y – 90% Median 17.3 months	14.9 months (5-45.8)
Casamassima 2010	48(8 pts SRS)	50% Lung 25% Colon 25% Other	GTV – CTV PTV – ITV + 3-mm	Conformal arcs	70% isodose	36 Gy (21-54) SRS: 23 Gy	3	60-137.7	5/48 10.4%	11/48 23%	33.4%	ACUTE: none LATE: G2 adrenal insufficiency (1/48, 2%)	1 y – 90% 2 y – 90%	1 y – 39.7% 2 y – 14.5%	16.2 months (3-63)
Torok 2011	7	71.4% Lung 28.6% Liver	GTV – CTV PTV – ITV +	Cyberknife (71.4%)	80-94% isodose SRS 80%	27 Gy (24-36) SRS: 16 Gy (10-22)	3	51.3 (43.2.SRS= 41.4) (20-70.4)	1/6 16.6%	2/6 33.3%	49.9%	ACUTE: none LATE: none	1 y – 63%	Median 8 months	14 months
Oshiro 2011	11	100% Lung	CTV – GTV PTV – CTV 5-10 mm	Coplanar or non-coplanar static beams	isocenter	45 Gy (30-60)	5(1-12)	85.5 (60.0-132)	6/11 54.5%	3/11 27.3%	81.8%	ACUTE: none LATE: G2 G1 (5%)	6 months 94.7%	1 y – 55.6% 2 y – 33.4%	10.2 months (0.7-87.8%)

Успешното развитие на киназните инхибитори бележи етап в лечението на меланомните метастази и стана стандартно лечение при пациенти с данни за BRAF мутации. Активираща мутация в serine-threonine kinase BRAF гена е най-честото генетично изменение, което представлява около 50% от всички соматични мутации в кожния меланом [304,305]. Това води до активиране на BRAF протеин, което повишава пролиферацията и оцеляването на меланомните клетки [306]. В повече от 90% от случаите валин е заместен с глутамат при кодон 600 (V600E), по-рядко с лизин (V600K) или аргинин (V600R)[306].

Tsai и сътр.[307] първи откриват селективен инхибитор на BRAF V600E, който индуцира задържането на клетъчния цикъл и апоптоза (Фиг.3). Ранни клинични проучвания потвърждават, че BRAF инхибирането може да причини пълна или частична туморна регресия в голяма част от пациентите, носещи BRAF 600 мутации [308,309]. Vemurafenib е орален, ATP конкурентен инхибитор на BRAF. Dabrafenib и Encorafenib са подобни молекули. Международно мултицентрово рандомизирано проучване, сравняващо Vemurafenib с химиотерапия с Decarbazine показва сигнификантно по-дълъг OS при приложението на Vemurafenib (13.6 месеца срещу 9.7 месеца; HR=0.7; p=0.0008)[310]. Най-честите странични ефект при терапията с Vemurafenib са артралгия (56%), обрив(41%), умора (46%) и UVA – зависима фоточувствителност (41%)[311]. Интересното е, че 2.4% от пациентите развиват нов първичен меланом по време на лечението [312]. BRAF инхибирането се оказва ефикасно при BRAF мутации с бърз и повишен отговор, но монотерапията обикновено се поседва от рецидив, поради придобита лекарствена резистентност [313].

Solit и сътр.[314] предполагат, че BRAF мутантните тумори са зависими от активността на MEK и предлага инхибиране на MEK (Фиг.4) като възможно лечение при метастатичен меланом. MEKi са орално бионалични, не ATP конкурентни инхибитори на MEK. Trametinib и Binimetinib инхибират MEK 1 и 2, а Cobimetinib инхибира само MEK 1. Flahetty и сътр.[315] правят сравнение между монотерапията с Trametinib в BRAF мутантен меланом и приложението на химиотерапия с Decarbazin или Paclitaxel. Наблюдават значително удължаване на mPFS (median progression- free survival) в сравнение с химиотерапията (4,8 месеца срещу 1,5 месеца;$p<0.001$). Процентът на OS след 6 месец е подобрена с 81% в групата с Trametinib и 67% в групата с химиотерапия (HR=0.54;p=0.01). Комбинацията от BRAF и MEK инхибиране показва по-нисък процент на

вторични ракови заболявания в сравнение с монотерапията с BRAF[315,316]. Дългосрочното проследяване потвърждава безопасност, добър отговор, поносимост и дългосрочен период без прогресия (около20%)[317].



Фиг.4 Механизми на BRAF и MEK инхибиране по Solit [314]. Онкогените са показани в зелено, а тумор супресорите в червено

ГЛАВА II ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. **Цел**

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

2.2. **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.

ГЛАВА III МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

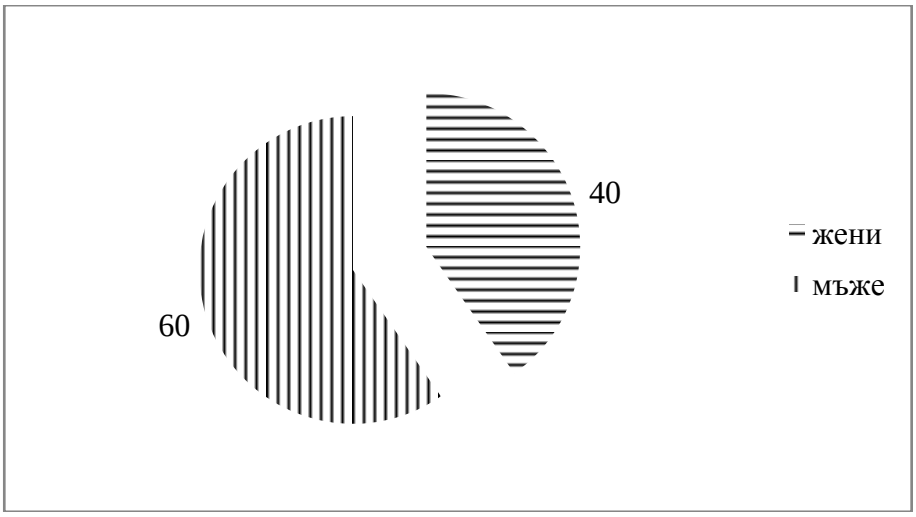
3.1 Обща характеристика на пациентите

Материал на изследването са 62 пациенти, лекувани в следните медицински структури:

1. Клиника по 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 последствие установени чрез образни изследвания дисеминирани метастази, включително и в НЖ. При тях е проведено химиотерапевтично лечение.

3.2 Демографски данни

В групата от 62 пациенти средната възраст(mean ± SD) е 55.5±10.4(32-79) години, от които 37(60%) мъже и 25(40%) жени. Съотношението мъже към жени беше 1.5:1. Разпределението на пациентите по пол е представено на фиг. 5.



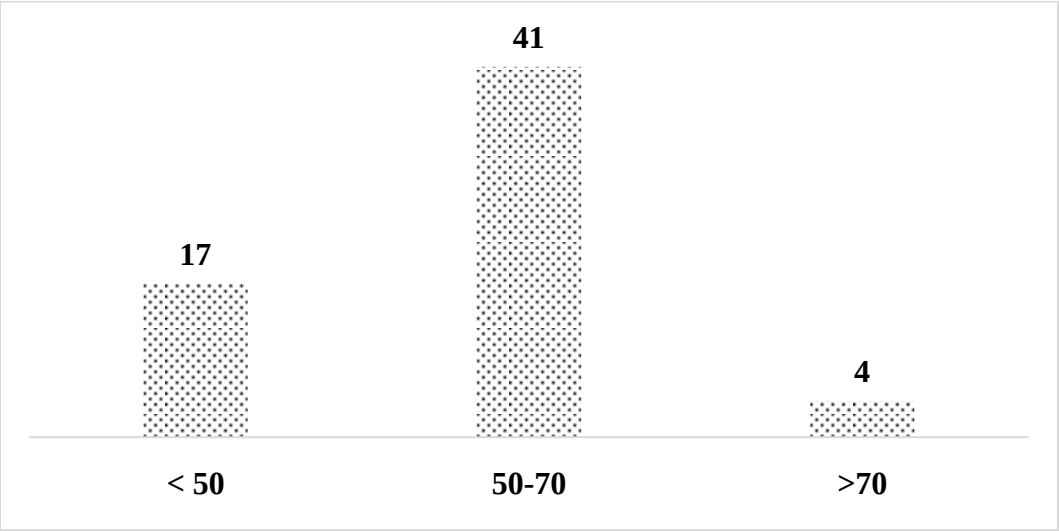
Фиг.5 Разпределение на пациентите по пол(%)

В табл.3 са представени демографските характеристики и показатели на цялата изследвана група болни.

Табл.3 Изходни демографски характеристики и показатели на болните, включени в проучването

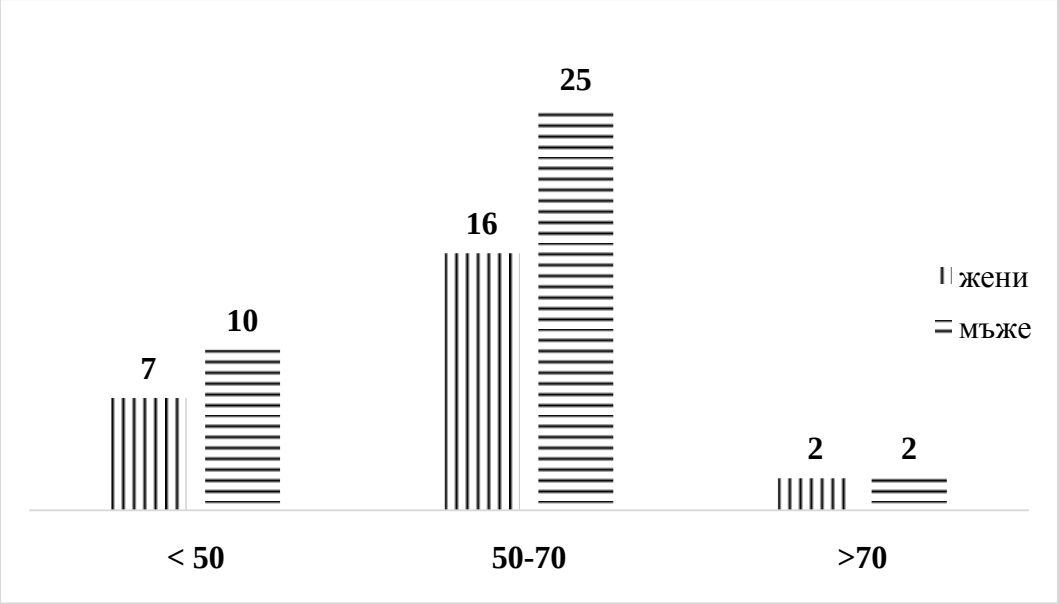
Демографски характеристики	**стойности**
Възраст(год.) mean ± SD	
жени	56.0 ± 10.0(38 – 73)
мъже	55.1 ± 10.7(32 – 79)
Пол	
жени	25(40.0%)
мъже	37(60.0%)
Наличие на метастази в НЖ	
без метастази	15(24.2%)
с метастази	47(75.8%)
Терапия при тумор в НЖ	
оперирани	55(89.0%)
химиотерапия	7(11.0%)
Среден престой(дни)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

Разпределението на пациентите по възрастови групи е представено на фиг.6. По-голяма част от пациентите са на възраст между 50-70 год.



Фиг.6 Разпределение на пациентите по възрастови групи

За по-добро онагледяване разпределението по пол в отделните групи е представено на фиг.7 и в табл.4.



Фиг.7 Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

Табл.4 Разпределение по пол в трите възрастови групи(%)

пол	**< 50**	**50-70**	**> 70**
жени	28.0	64.0	8.0
мъже	27.0	67.6	5.4

Около 2/3 от жените и от мъжете са на възраст между 50 и 70 години. Наблюдаваме, че разпределението между мъже и жени при отделните възрастови групи е почти по равно.

3.3 Методи

3.3.1Лабораторни 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.

3.3.2 Образни методи

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

3.3.3 Методи на лечение

3.3.3.1Оперативни методи

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

1 Инсуфлатор на CO_2 с възможност за поддържане на налягане, зададено предварително;

2 Камера с оптика между 0 и 30 градуса;

3 Източник на светлина;

4 Система за аспирация и иригация;

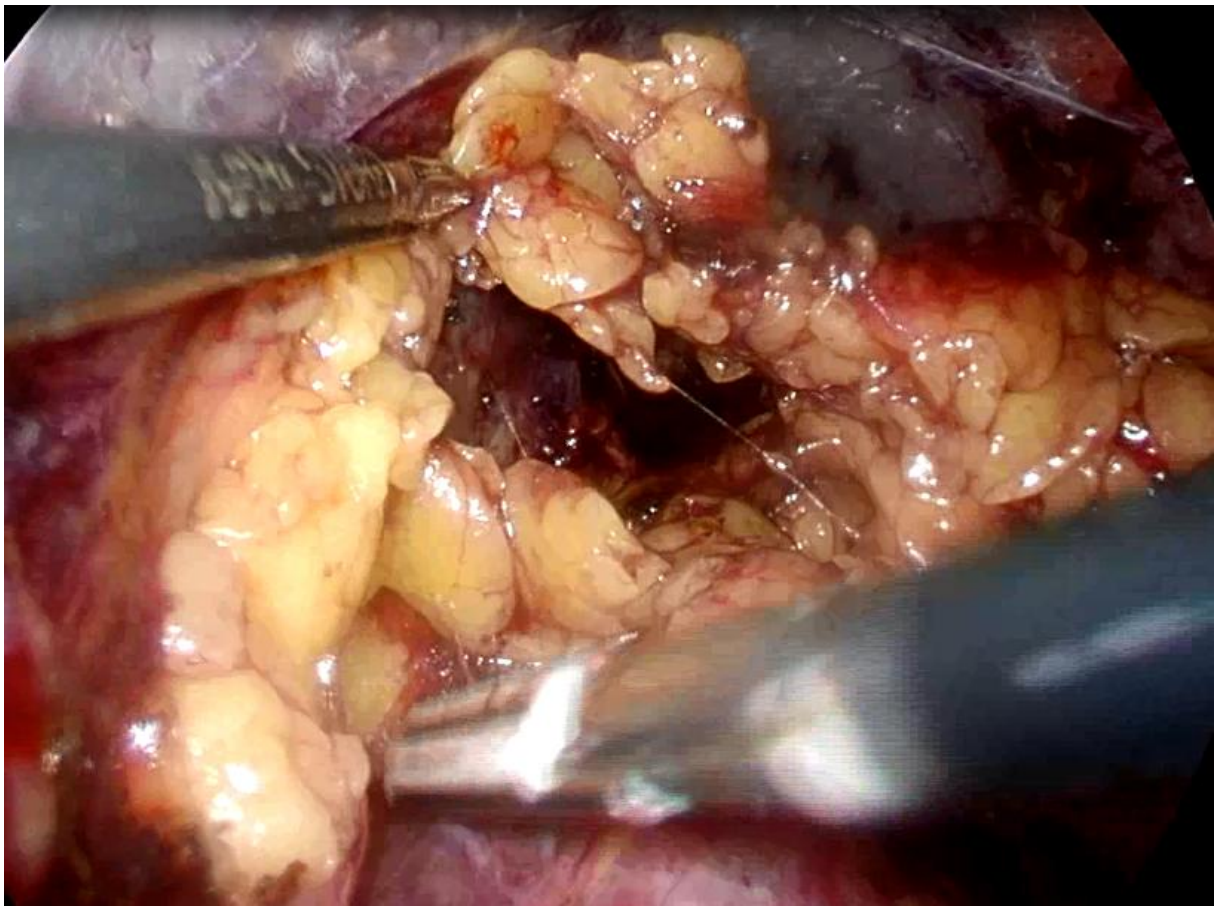
5 Електрокаутер с възможност за моно и биполярна коагулация;

6 Ултразвуков дисектор Ultracision.

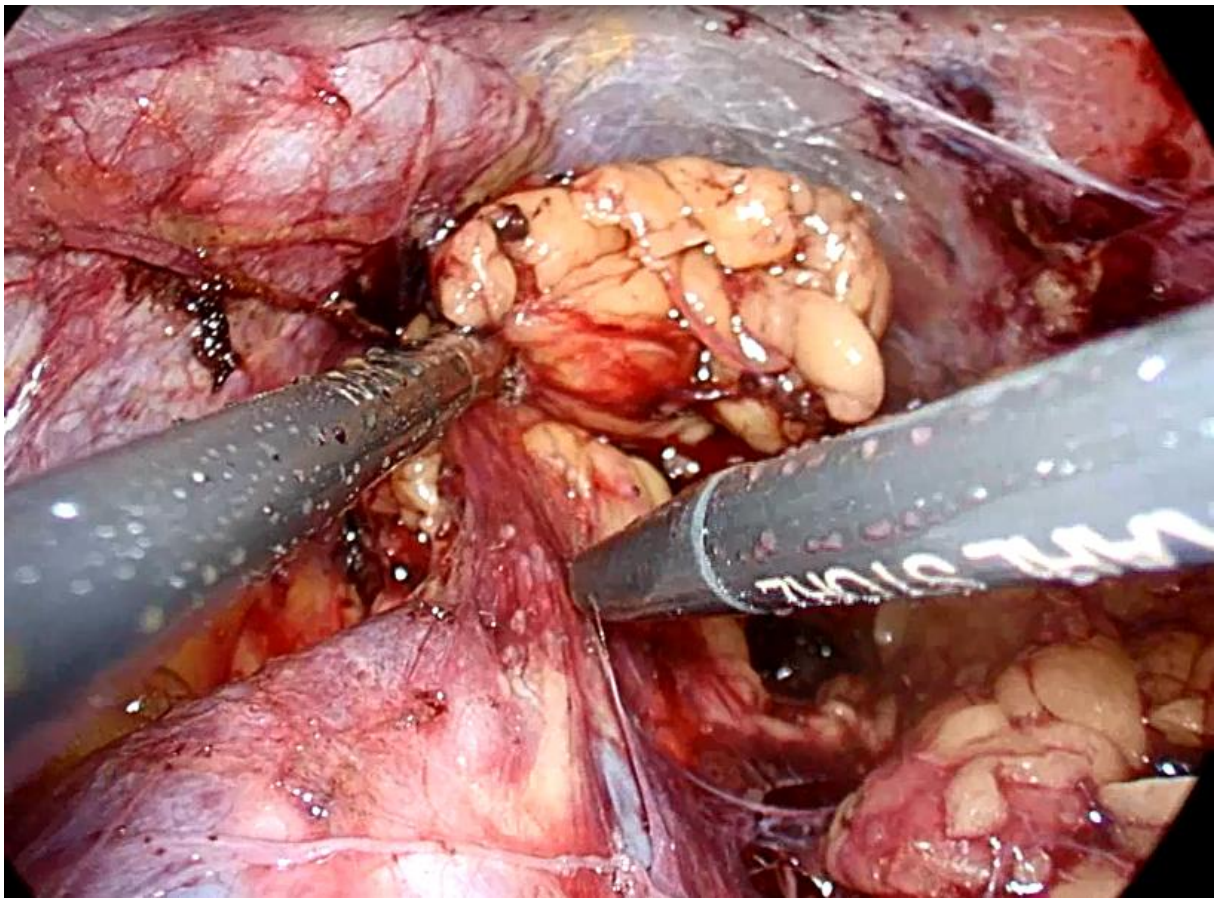
Пациентът се поставя в ляво или в дясно странично положение на операционната маса с екстензия на тялото за създаване на повече отдалеченост между две точки – долния ръб на 12-то ребро и криста илиака.

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 CO_2 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.8) Визуализира се горния полюс на бъбрека, който е един от основните ориентири при този вид техника (Фиг.9). Визуализира се и перитонеалният лист, който се стремим да запазим неувреден през цялата операция (Фиг.10) 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.11). 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.

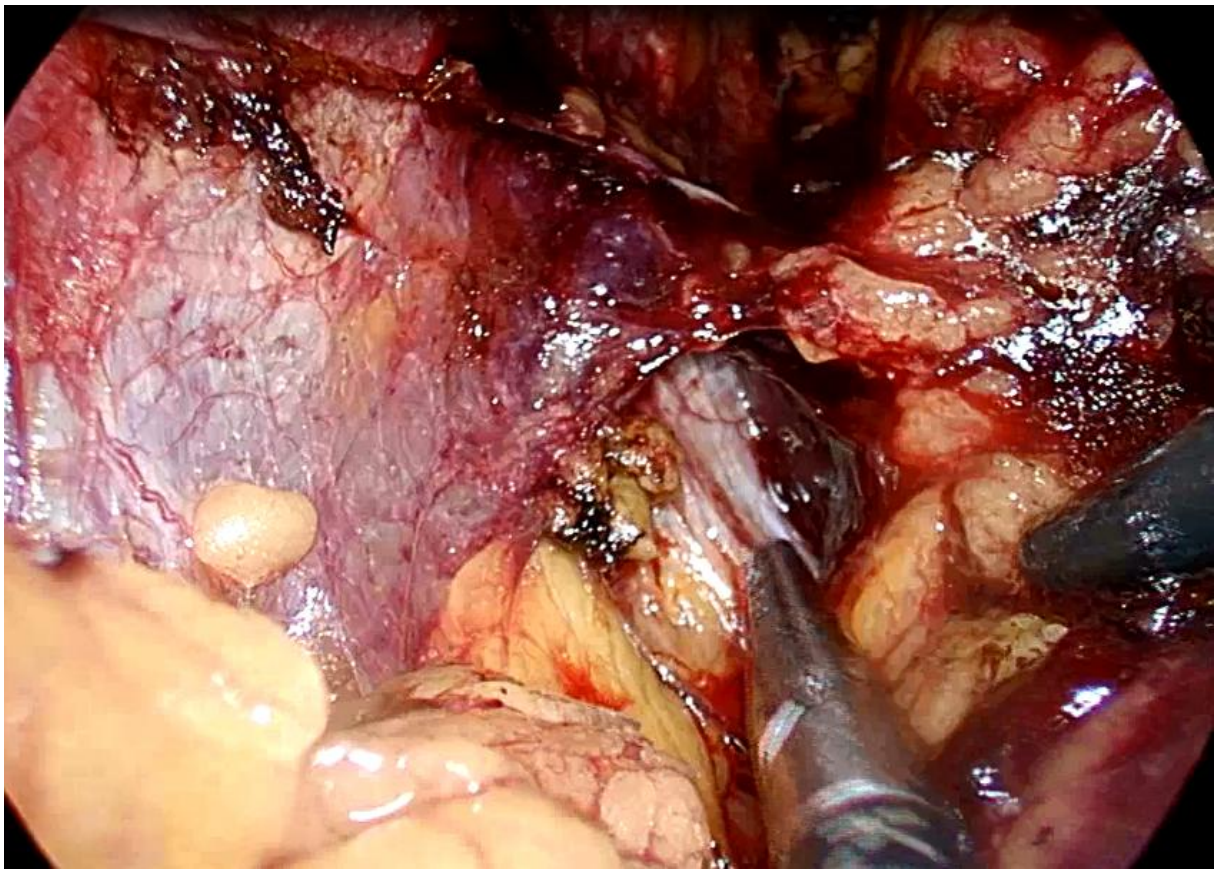
Оглежда се ретроперитонеалното пространсво за кървене, поставя се дрен. Десуфлира се пространството и се затварят кожните инцизии.



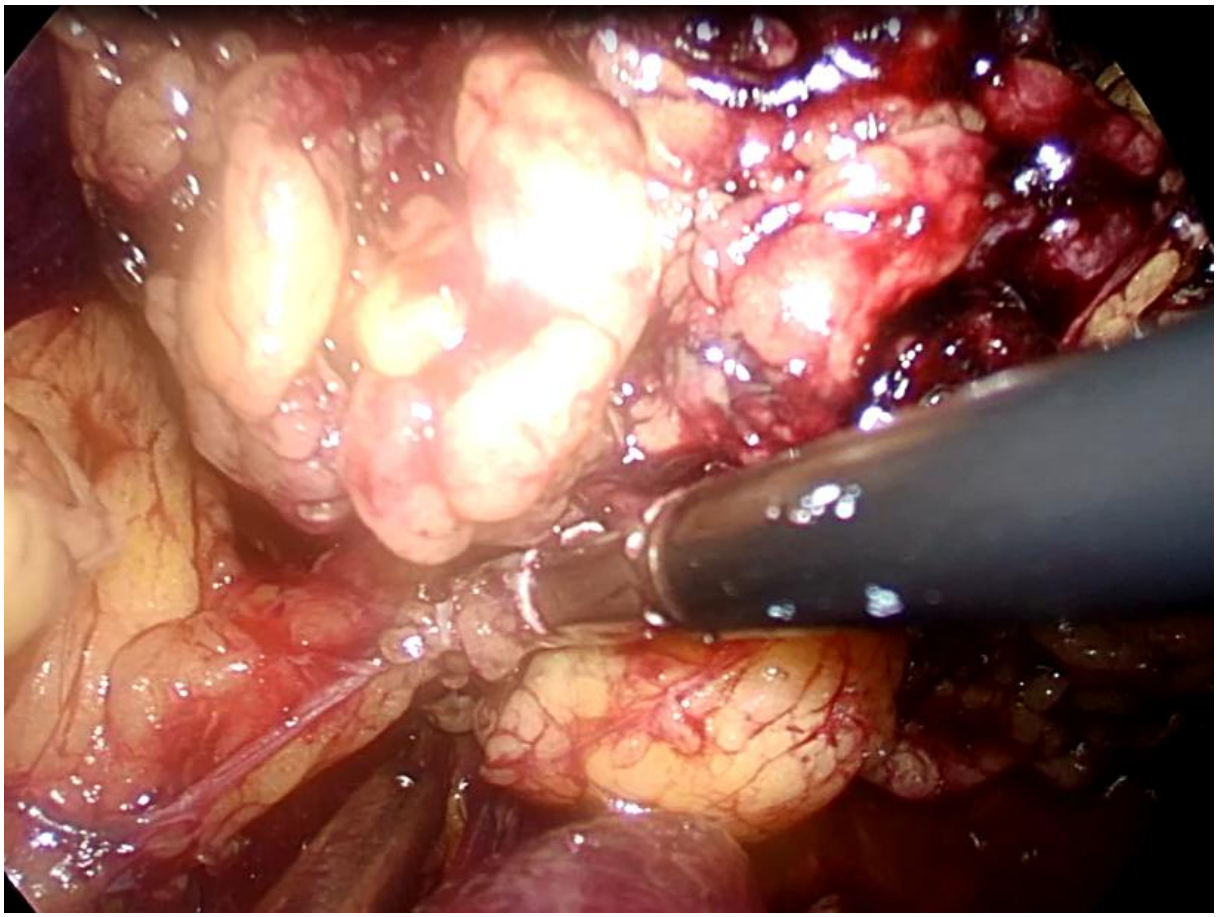
Фиг.8 Отпрепариране на мастната капсула на левия бъбрек



Фиг. 9 Мобилизация на горния полюс на левия бъбрек



Фиг. 10 Визуализация на перитонеум в ляво



Фиг.11 Визуализиране и клипсиране на v.centralis

3.3.3.2 Палиативни методи

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

3.4 Методи и средства за оценка, използвани в проучването

3.4.1Документален 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 преминалите пациенти през трите звена за посочения период с установени и доказани тумори, метастазирали в надбъбречната жлеза.

3.4.2 Статистически методи

3.4.2.1. Дескриптивна статистика

Мерки на централна тенденция

Във всяко едно множество от данни е необходимо да има една стойност, която да обобщава данните. Използвани са следните мерки:

– **Средна аритметична стойност** – трябва да бъде близо до средата на разпределението, с много измервания под и над нея. Изчислява се, като сумираме всички измервания и разделим на общия брой на измерванията;

– **Медиана** – това е стойността на измерванията, която разделя множеството на две равни части;

Мерки на разсейване

– Стандартно отклонение;

– Размах.

Таблици и графики

– Честотни таблици;

– Таблици на спрегнатост;

– Кръгова диаграма;

– Хистограма;

– Графика на преживяемостта(Каплан-Майер).

3.4.2.2. Анализ на статистически хипотези

– **Хи-квадрат(chi-square) тест** е използван да се изследва връзката между две категорийни променливи. Всяка от тези променливи може да има две или повече категории. Има следните допускания – най-ниската очаквана честота при 20% от клетките трябва да бъде 5 или повече;

– **Точен тест на Фишер(Fisher's Exact Test)** – използва се, когато не са спазени допусканията на хи-квадрат тест.

3.4.2.3. Анализ на преживяемостта

– **Каплан-Майер(Kaplan-Meier)** – непараметричен метод, който бе използван за начертаване на кривите на преживяемостта и определяне на медианата преживяемост или средната преживямост. Зависимостта между кривите е изследвана, чрез long-rank test.

– **Лайф тейбъл (Life table)** – метод, чрез който се изчислява преживяемостта в края на всеки интервал, защото периодът на наблюдение се разделя на равни интервали(години). Чрез него бяха изчислени едно, три и петгодишната преживямост при различни групи по-големи от или равни на 15.

– **Функция Риск(Hazard function)** – количествено изражение на риска. Тя е вероятност за единица време

– **Модел на Cox** (Cox proportional hazards model) – непараметричен модел за оценката влиянието на фактори и описва фукцията риск. С негова помощ е направен унивариатния анализ на преживяемостта. Факторите, които са статистически значими бяха използвани при мултивариантния. 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.

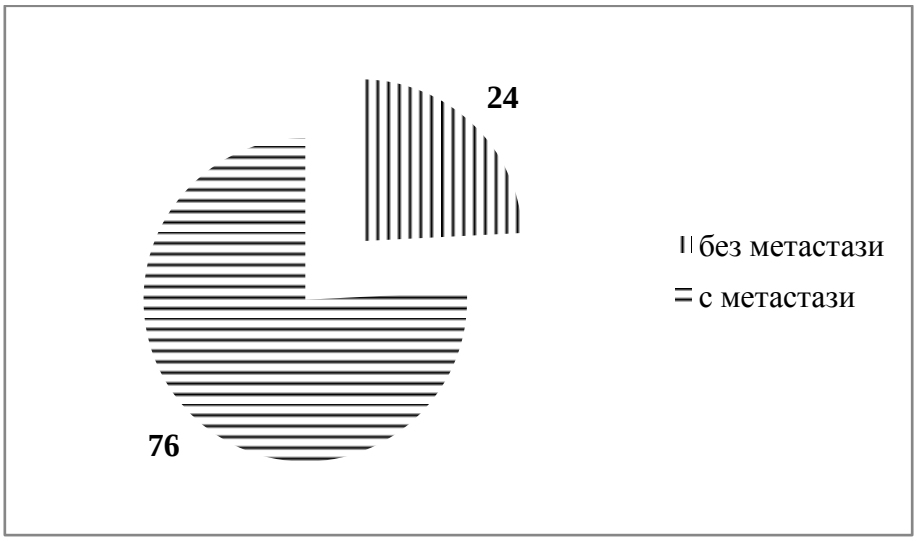
ГЛАВА IV РЕЗУЛТАТИ

4.1 Описателна статистика

4.1.1Разпределение на всички пациенти, включени в дисертационния труд

4.1.1.1 Според наличието на метастаза в НЖ

Надбъбречни метастази се наблюдават при 76%(n=47)(Фиг.12) 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.



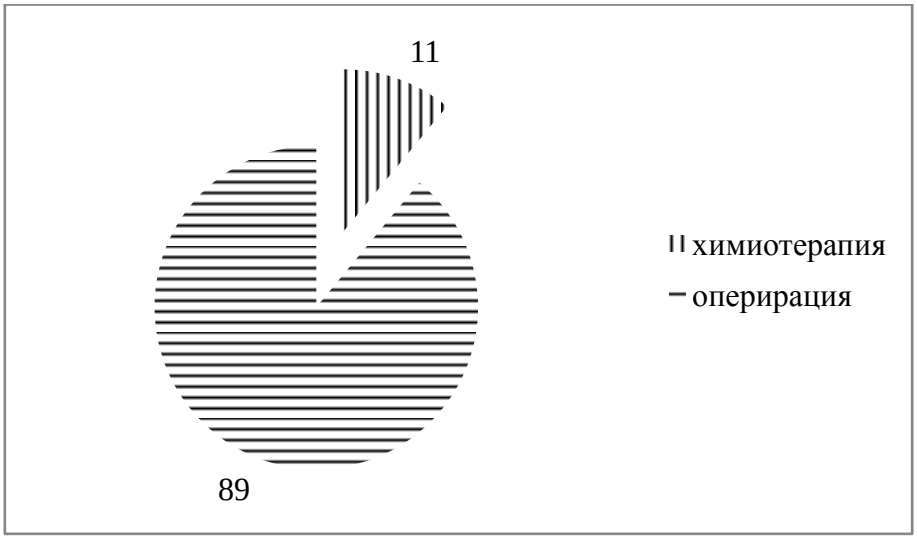
Фиг.12 Разпределение на пациентите според наличие на метастази(%)

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

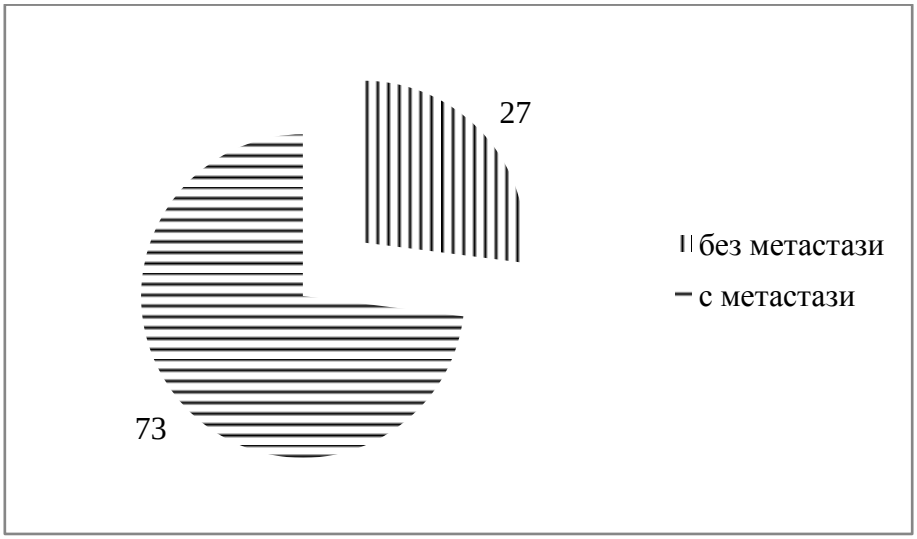
При 89%(n=55) от 62 пациенти е извършено хирургично лечение след установяване на формация в НЖ, съмнителна за метастаза при интерпретация на данните от проведените образни методи за диагностика (Фиг.13). Всички тези болни имат анамнестични данни за извършена в миналото радикална операция за злокачествен тумор с различна органна

локализация. Трайното хистологично изследване на оперативния материал след адреналектомията доказва метастази в НЖ при 73%(n=40) от оперираните 55 пациенти (Фиг.14). При останалите 27%(n=15) хистологичният резултат доказва аденом или хиперплазия на НЖ.

При 11%(n=7) от общо 62 пациенти (Фиг.13) решението на онкологичната комисия е за провеждане на палиативно химиотерапевтично лечение, поради установяване чрез образните изследвания на дисеминирани метастази и в други органи освен НЖ.



Фиг.13 Разпределение на пациентите, според вида на проведеното лечение(%)



Фиг.14 Разпределение на адреналектомираните пациенти според наличието на метастази(%)

4.1.1.3 Според вида на първичния тумор

Както е видно от Табл.5 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). При 95.2%(n=20) от пациентите, оперирани за бъбречен карцином хистологично се доказа метастаза в НЖ след оперативното и отстраняване или 42.6% от пациентите с НМ. При 4.8%(n=1) от случаите е проведено само химиотерапевтично лечение, поради установени метахронни метастази в двата надбъбрека и в други органи чрез образна диагностика. При пациентите с белодробен карцином при 21.1%(n=4) от 19 се доказва доброкачествено заболяване на НЖ след адреналектомия, а тези с метастаза съставляват 78.9% от всички белодробни НМ и 31.9% от всички 47 пациенти с метастази. Отбелязваме, че при 20.0%(n=3) от 15, въпреки ранния стадий на белодробния карцином (Ia, Ib и IIIa) от образните изследвания освен НМ са установени метастази и в други органи, поради което тези пациенти са били подложени единствено на палиативна химиотерапия. Надбъбречните метастази от колоректален карцином представляват 6.4% от всички пациенти с метастази и 50.0% от пациентите с колоректален карцином, като при двама е доказана хистологично след адреналектомия, а при един е извършвана само палиативна химиотерапия. При половината (n=3) от адреналектомираните пациенти, суспектни за НМ от колоректален карцином се доказва хистологично аденом на НЖ. При рак на гърдата 4.3% от всички 47 са с НМ (доказана хистологично само при една), а при 5(71.4% от всички оперирани, суспектни за НМ) се доказва доброкачествено заболяване на НЖ. С НМ от карцином на пикочен мехур са двама пациенти, единият от които с доказана метастаза в НЖ след адреналектомия, а при другия поради дисеминиран процес е извършвано единствено химиотерапия. С по един представител са пациентите с НМ от ендометриален карцином,

карцином на шийката на матката, дифузен В-клетъчен лимфом и малигнен меланом (Табл.5). Наблюдава се статистическа зависимост между метастази и първичен тумор – χ^2=18.497; p<0.001.

Табл.5 Разпределение на цялата група от 62 пациенти според наличие на доказана метастаза в НЖ при различните видове първични тумори**.**

	метастази		
Първичен карцином n(%)	**без**	**с**	**общо**
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)

4.1.1.4 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 (2 метахронни НМ, 10 синхронни – адреналектомирани), а 38.1%(8) в IV стадий (7 синхронни – адреналектомирани, 1 метахронен – на химиотерапия)(Табл.6). Във II стадий е бил само един болен (4.8%), който е с метахронна НМ.

При рак на гърдата имаме един случай в IIIb стадий на първичното заболяване ѝ е проведена единствено химиотерапия, заради наличие на метастази и в други органи. Друг случай е бил в IV стадий (T2N0M1), тъй като е установена синхронна метастаза и в малкия мозък, която е радикално отстранена. 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.6 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.7 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.

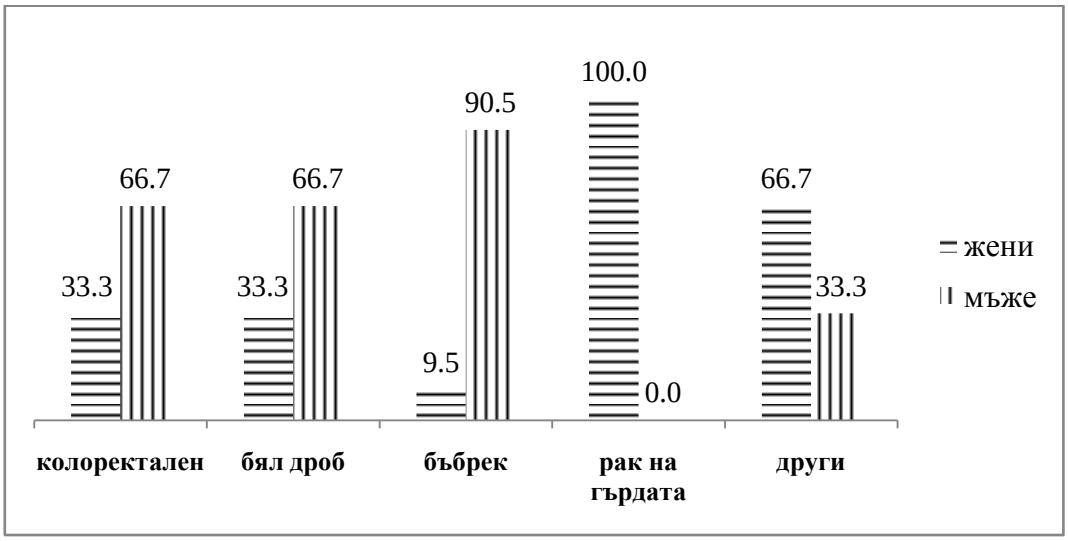
Табл.7 Разпределение на пациентите без метастази по стадий при отделните първични тумори.

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)

4.1.2 Разпределение на пациентите с НМ

4.1.2.1 По пол и възраст

С точния тест на Фишер откриваме статистическа зависимост между пола и вида на първичния тумор – χ^2=12.213; p=0.006. Разпределението е показано на фиг.15



Фиг.15 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.

На табл.8 е представена възрастово-половата характеристика на пациентите при различните възрастови групи. При белодробния карцином всички 5(100.0%) жени са били на възраст между 50-70г. При мъжете 2/5 са на възраст по-малка или на 49 години, а 3/5 са на възраст между 50-70г. При бъбречния карцином отново имаме 100% принадлежност на жените към втората възрастова група. Над 2/3 от мъжете (68.4%) при НМ от бъбречен карцином са били във възрастови диапазон между 50-69 години.

Табл.8 Възрастово-полово разпределение при различните видове първичен тумор – n(%)

Първичен карцином	**пол**	**възрастови групи**		
		< 50	**50-70**	**>=70**
колоректален	жени	-	1(100.0)	-
	мъже	1(50.0)	1(50.0)	-
белодробен	жени	-	5(100.0)	-
	мъже	4(40.0)	6(60.0)	-
бъбречен	жени	-	2(100.0)	-
	мъже	4(21.1)	13(68.4)	2(10.5)
рак на гърдата	жени	1(50.0)	-	1(50.0)
	мъже	-	-	-
други	жени	3(75.0)	1(25.0)	-
	мъже	-	2(100.0)	-

4.1.2.2 Според хистологията на първичния карцином

Всички пациенти с колоректален карцином са имали аденокарцином (Табл.9). 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: карцином на пикочен мехур- аденокарцином (n=1), преходноклетъчен (n=1); ендометриален карцином (n=1); сквамозоклетъчен карцином на шийката на матката (n=1); дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом с плазмобластна диференциация (n=1); малигнен меланом (n=1).

Табл.9 Разпределение при първичния карцином според хистологичния вариант

	първичен карцином с НМ					
Морфология	Колоректален (%)	белодробен n(%)	Бъбречен n(%)	Рак на гърдата n(%)	други n(%)	**общо 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)

4.1.2.3 По групи изолирани /множествени; едностранни/двустранни

При 66.0%(n=31) се наблюдават изолирани метастази в НЖ, като при всички (100.0%) те са били едностранни (Табл.10) При останалите 34.0%(n=16) случая освен метастази в НЖ има и в други органи, което свидетелства за разпространеност на основния процес. От тях при 75.0%(n=12) НМ са били с едностранна локализация, а при 25.0%(n=4) е имало метастази в двете НЖ. Общият процент на двустранно ангажиране на двете НЖ от метастатичен процес от всичките 47 метастази е бил 8.5% (Табл.10). Откриваме статистическа зависимост между страна и разпространение на надбъбречните метастази – χ^2=8.471; p=0.010

Табл.10 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%

4.1.2.4 По групи: едностранни/двустранни НМ при отделните видове първични тумори.

От Табл.11 се вижда, че най-многобройни (61.7%) са пациентите с левостранни НМ при различните видове тумори. Билатерални НМ се наблюдават при 8.5%(n=4) пациенти. При единия болен е извършена абдомино-перинеална резекция на ректума по Miles с атипична чернодробна резекция на единична метастаза във II-III чернодробен сегмент (pT4aN0M1). Две години по-късно е установена метастаза в левия бял дроб и е извършена лява долна лобектомия. Осем месеца след това с данни за метастази в двете надбъбречни жлези без данни за дисеминиране на процеса в други органи или рецидив на заболяването, поради което са извършени поетапни адреналектомии двустранно. Вторият пациент е с нефректомия в ляво поради бъбречен карцином(T4N1M0). Петнадесет години по-късно с данни за двустранни надбъбречни метастази, както и в други органи, поради което е извършено само химиотерапевтично палиативно лечение. Третият пациент е с дифузен В-клетъчен лимфом с неясно първично огнище, но с ангажиране двустранно на НЖ. Извършени са двустранни адреналектомии на два етапа. Четвъртият пациент е опериран от малигнен меланом в дясна гръдна област. Седем години след

това постъпва в клиниката със симптоми на гадене, повръщане и болка в епигастриума. От КТ се установява тънкочревна инвагинация от туморен процес и формации в двете надбъбречни жлези, които хистологично се доказват, че са метастази от малигнен меланом. При пациента е извършена едностранна адреналектомия с тънкочревна резекция. Следоперативно продължава лечението с помощта на таргетна терапия с Vemurafenib, поради доказана мутация в BRAF гена- V600 E.

Табл.11 Разпределение по-групи едностранни/двустранни при видовете първични тумори.

	Локализация на НМ				
	едностранни		двустранни		
Първичен карцином	ляво	дясно	ляво	дясно	**общо**
Колоректален	2(66.7)	-	1(33.3)	-	3(100.0)
Белодробен	9(60.0)	6(40.0)	-	-	15(100.0)
Бъбречен	17(80.9)	3(14.3)	1(4.8)	-	21(100.0)
Рак на гърдата	1(50.0)	1(50.0)	-	-	2(100.0)
В клетъчен лимфом	-	-	1(100.0)	-	1(100.0)
Малигнен меланом	-	-	1(100.0)	-	1(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)
общо	29(61.7)	14(29.8)	4(8.5)	-	47(100.0)

4.1.2.5 По групи синхронни/метахронни

Различен е интервалът от първата операция за злокачествено заболяване до появата на метастаза в надбъбречната жлеза. Обозначили сме с термина синхронни тези НМ, които са установени едновременно с първичния карцином или са се появили в рамките до 6 месеца след първата операция. При времеви интервал по-голям от 6 месеца говорим за метахронни метастази. Както се вижда на Табл.12 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. При постъпването му в клиниката по хирургия на КТ се установяват формации в двете надбъбречни жлези без данни за туморни процеси на други анатомични области.

Табл.12 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 метахронни по отношение на появата на метастаза в надбъбречната жлеза (Табл.12).При белодробния карцином 80.0%(n=12) от пациентите са метахронни, 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 наполовина, а при останалите пациенти с по един и двама болни метастазите са метахронни (Табл.12).

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

Строго сме дефинирали понятието DFI– с него сме обозначили 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 метахронни). 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 изчислихме, че е 20.16(1.02-180.27) месеца. Средният DFI при 23 пациенти с метахронни 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.13 Характеристика на DFI при пациентите с метахронни надбъбречни метастази 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.13 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. Останалите случаи са представени в Табл.13.

4.1.3Разпределение на пациентите с НМ от белодробен карцином

4.1.3.1 По пол и възраст

Не се наблюдава статистическа зависимост между пол и възраст χ^2=3.937; p=0.231. Във възрастовия диапазон по-малко от 50 години са само мъже- 4(100.0%). Между 50 и 69 годишна възраст разпределението на мъжете спрямо жените е около 50.0% в полза за мъжете (54.5%). Белодробният карцином като цяло по-често се среща при мъже- 66.7%.

Табл.14 Разпределение по пол и възраст за пациенти с НМ от белодробен произход.

	пол		
възрастови групи	жени	мъже	**общо**
< 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)

4.1.3.2 Според TNM класификацията на белодробния карцином при пациентите с НМ

На табл.15 е видно, че 60.0%(n=9) от болните са негативни по отношение на лимфния статус (N0) при различно T1-3. Единият пациент (6.7%) е със синхронна метастаза в НЖ (статус M1) в момента на диагностицирането на белодробния карцином. С лимфно-възлов статус N1 е само един пациент, който също е синхронен по отношение на първичния тумор (M1). Останалите 33.3%(n=5) са били в напреднал стадий на своето заболяване в момента на хирургичната белодробна резекция (статус N2).

Табл.15 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

4.1.3.3 Според хистологията на белодробния карцином

Табл.16 Разпределение на пациентите в зависимост от хистологията

Хистология	**брой**	**процент**
Аденокарцином	8	53.3
Плоскоклетъчен карцином	6	40.0
Дребноклетъчен	1	6.7
общо	15	100.0

Най-голям е процентът на НМ от белодробен аденокарцином- 53.3%. Пациентите с плоскоклетъчен белодробен карцином дали метастази в НЖ са 40.0% и само един е с дребноклетъчен карцином.

4.1.3.4 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.17).

Табл.17 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)

4.1.3.5 Синхронни/метахронни НМ при белодробния карцином

По-голям е броят на метахронните метастази в НЖ – 80.0%(n=12). При двама от 3 (20.0%) пациенти със синхронни НМ белодробният карцином е в ляво с ангажиране на ипсилатералната НЖ, а при един е в дясно с метастазиране в лява НЖ.

Табл.18 Разпределение по групи: синхронни/метахронни НМ

Представяне	**брой**	**процент**
синхронни	3	20.0
метахронни	12	80.0
общо	15	100.0

4.1.3.6 Според терапевтичния подход относно НМ

На Табл.19 се вижда, че при 80% е извършена адреналектомия за НМ, а при останалите 20% единствено палиативна химиотерапия поради дисеминиране на процеса и в други органи освен НЖ.

Табл.19 Разпределение според терапевтичния подход при белодробните НМ

подход	брой	процент
химиотерапия	3	20.0
оперирани	12	80.0
общо	15	100.0

4.1.4 Разпределение на пациентите с НМ от бъбречен карцином

4.1.4.1 По пол и възраст

Не се наблюдава статистическа зависимост между пол и възраст χ^2=0.870; p=1.000. На Табл.20 е представено процентното разпределение между мъже /жени при различните възрастови интервали. На нея се вижда, че НМ от бъбречен карцином се срещат по-често при мъжете- 90.5%. Значителна част от тях са на възраст между 50 и 69 години (68.4%), четирима са на възраст под 49 години и двама- над 70години. Две са жените на възраст между 50 и 69 години

Табл.20 Разпределение по пол и възраст.

	пол		
възраст	жени	мъже	**общо**
< 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)

4.1.4.2 Според TNM класификацията на бъбречния карцином при НМ

Табл.21 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.21) 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.

4.1.4.3 Според хистологията на бъбречния карцином

От табл.22 се вижда, че най-голям е процентът на светлоклетъчния вариант на бъбречно-клетъчния карцином – 76.1%(n=16), следван от папиларния- 14.3%.

Табл.22 Разпределение по хистология

хистология	**брой**	**процент**
Карцином от събирателните каналчета	1	4.8
RCC- Папиларен	3	14.3
RCC- Саркоматоиден вариант	1	4.8
RCC-Светлоклетъчен	16	76.1
общо	21	100.0

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

Най-многобройна е групата на пациентите с локализация на бъбречния карцином в ляво с ипсилатерална НМ- 88.2%(n=15). Един от пациентите с левостранен бъбречен карцином дава метастаза в контралатералната НЖ (5.9%) и е метахронен по отношение на времевия интервал след първата операция. Двустранни надбъбречни метастази са установени с помощта на образни изследвания при пациент с левостранен бъбречно-клетъчен карцином. При него е извършено химиотерапевтично лечение поради дисеминиране на процеса и в други органи освен НЖ. По отношение на десностранния бъбречен карцином половината са с надбъбречно ангажиране на ипсилатералната НЖ. При останалите пациенти НМ са в контралатералната лява НЖ или метахронни по време на метастазиране.

Табл.23 Разпределение на НМ според страна на бъбречния карцином n(%)

Локализация на бъбречния карцином	Локализация на НМ		двустранно	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)

4.1.4.5 Синхронни/метахронни НМ при бъбречния карцином

Както е видно от Табл.24 повечето пациенти са със синхронни НМ, доказани хистологично след едновременното отстраняване на НЖ с бъбрека– 81.0%(n=17). Всички метахронни НМ (19.0%) са контралатерални по отношение на първичния бъбречен карцином.

Табл.24 Разпределение по групи: синхронни/метахронни НМ

представяне	брой	процент
синхронни	17	81.0
метахронни	4	19.0
общо	21	100.0

4.1.4.6 Според терапевтичния подход относно НМ

От Табл.25 се вижда, че почти при всички пациенти (95.2%) е извършена адреналектомия за НМ. Единствено при 4.8% е проведена химиотерапия с цел палиация.

Табл.25 Разпределение според терапевтичния подход

	брой	процент
химиотерапия	1	4.8
оперирани	20	95.2
общо	21	100.0

4.1.4.7 Разпределение на синхронните НМ от бъбречен карцином

4.1.4.7.1 Според локализацията на тумора в бъбрека

При около 1/2 от пациентите със синхронни НМ (52.9%) туморът е бил разположен едновременно и в горната и средна част на бъбрека. Пет (29.4%) са с локализация в горния полюс, а при 17.7%(n=3) карциномът е бил в средната му част.

Табл. 26 Разпределение според локализация на тумора в бъбрека

Локализация на бъбречния карцином	брой	%
Средна част	3	17.7
Среден/Горен	9	52.9
Горен полюс	5	29.4
общо	17	100.0

4.1.4.7.2 Според инвазия на тумора в бъбречната вена

От Табл.27 се вижда, че бъбречната вена е ангажирана от злокачествен процес при 23.5% от случаите на синхронни НМ.

Табл.27 Разпределение при инвазия в бъбречната вена

Инвазия в бъбречната вена	брой	процент
не	13	76.5
да	4	23.5
общо	17	100.0

4.1.4.7.3 Според инвазия на тумора в капсулата на бъбрека

При 23.5%(n=4) от пациентите с НМ е налице инвазия на карцинома в капсулата на бъбрека.

Табл.28 Разпределение при инвазия в бъбречната капсула

Инвазия в капсулата на бъбрека	брой	процент
не	13	76.5
да	4	23.5
общо	17	100.0

4.1.4.7.4 *Според инвазия на тумора в хилуса на бъбрека*

Повече от половината (64.7%) пациенти нямат инфилтрация в хилуса на бъбрека.

Табл.29 Разпределение при инвазия в бъбречната капсула

Инфилтрация в хилуса	брой	процент
не	11	64.7
да	6	35.3
общо	17	100.0

4.2 Собствени резултати

4.2.1Клинична 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 7год 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.30).

Табл.30 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

Най-честите оплаквания са болка и обща слабост- при 40.4% и 31.9% съответно. При 33.3%(n=7 от 21) от пациените с НМ от бъбречен карцином е имало макроскопска хематурия. Също така се е наблюдавало редукция на теглото при 10.6% и повишение на температурата до 38℃ при 4.3%. Повръщане е имал гореописаният болен със субилеус.

При повечето пациенти рутинните лабораторни анализи на кръвта и урината не показали съществени отклонения от нормалните стойности. При наличието на висока температура от кръвната картина се установява левкоцитоза и повишени стойности на CRP (C reactive protein).

Основната задача на лабораторната диагностика е да оцени функционалната активност на установените надбъбречни метастази. Тъй като при голяма част от болните липсват клинични и лабораторни данни за нарушена надбъбречна функция, ни кара да заключим, че метастатичните тумори са хормонално неактивни. При пациентите с доказани доброкачествени тумори на НЖ (n=15) предоперативно също са провеждани пълни хормонални изследвания за изключване на нарушена надбъбречна функция.

Клинични случаи

Случай 1 Пациент, който е опериран от карцином на дебелото черво (сигмовидно) и впоследствие се установява формация в НЖ при динамичното проследяване. Хормоналните изследвания показаха хиперкортизолизъм – АКТХ независима форма на Кушинг с висок свободен кортизол, изгладен ритъм и липса на потискане при експресен блокаж (Кортизол 24ч. – 455nmol/l при норма 50-350nmol/l; Експресен блокаж – 547 nmol/l; Кортизол уринен – 1407nmol/l при норма 38-280nmol/l; АКТХ – 0.6 pg/ml при норма 7.9-66.1 pg/ml).

Случай 2 Пациент, на който е извършена тиреоидектомия по повод на инвазивен папиларен карцином. Впоследствие се установява туморна формация в НЖ при проследяване и хормонални данни за

хиперкортизолизъм с повишен и с изравнен ритъм на кортизола, липса на супресия от малкия и големия дексаметазонов блокаж (Кортизол 8ч. – 842.1 nmol/l при норма 171-536 nmol/l; 22ч. – 932.6 nmol/l при норма 64-340 nmol/l; АКТХ- 29.27 pg/ml при норма 7.9-66.1pg/ml; АКТХ след големия блокаж с Дексаметазон 2дни х 8mg – 22.23pg/ml, Кортизол-337.9nmol/l).

Случай 3 Пациент с НМ от дифузен В-клетъчен лимфом беше с признаци на надбъбречна недостатъчност с оплаквания от силна отпадналост, повишена температура до 38℃, редукция на теглото. Установи се хипокортицизъм: Кортизол в 8ч.- 218.2nmol/l (при норма 265-835nmol/l), Алдостерон- нормални стойности, АКТХ- нормални стойности. При него метастатичният процес засяга двете надбъбречни жлези, като симптомите не са толкова изразени, че да нарушат самочувствието му. На този болен е назначена заместителна терапия с Дехидрокортизон 1т. в предоперативния период с увеличаване на дозата след двустранна поетапна адреналектомия.

Случай 4 Заместителна кортикостероидна терапия е осъществена и при пациент с контралатерална надбъбречна метастаза от бъбречен карцином, на който преди това е била извършена едномоментна нефректомия с адреналектомия. Този пациент не е имал субективни признаци както и лабораторни данни за нарушена хормонална продукция преди операцията.

4.2.2Придружаващи 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.31. Най-често се наблюдава артериална хипертония- 66.7% и исхемична болест на сърцето- 19.1%.

Табл.31 Придружаващи заболявания при пациентите опери**рани 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

4.2.3Визуализация на МТНЖ

Важен етап от проследяването на пациентите с анамнеза за онкологично заболяване е топичната диагностика с цел установяването и определяне на локализацията на обемното образувание в НЖ, оценка на визуалните параметри (структура, размери), съотношението към околните органи и тъкани за преценка на възможна инвазия. На Табл.32 сме представили процентното разпределение на видовете образна диагностика при всички пациенти, включени в дисертационния труд. 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.32 Разпределение на визуална 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.33). 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.33). 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 – χ^2=1.169; p=0.606.

Табл.33 Разпределение на оперираните пациенти в зависимост от проведените предоперативно неинвазивни методи за диагностика.

	Образни изследвания			
метастази	КТ-Не n(%)	КТ-Да n(%)	ПЕТ-Да n(%)	**Общо**
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)

При 33.3%(n=5 от 15) от оперираните от белодробен карцином формация в надбъбречната жлеза се установява с помощта на ПЕТ-КТ. Тя съвпада с хистологичната диагноза за метастаза при 80%(n=4), а при 20%(n=1) дава фалшиво-положителен резултат за метастатичен процес в НЖ. Предоперативна КТ е извършена при 80%(n=12 от 15) от пациентите с НМ от белодробен карцином. При 25%(n=3) тя дава неубедителни данни за метастатичен процес в НЖ, но хистологичният резултат показва доброкачествено заболяване. Един от пациентите (8.3%) е с фалшиво-

отрицателен резултат, а постоперативната хистологична диагноза е метастаза. При 58.4%(n=7) резултатите от КТ визуализация съвпадат с хистологичния резултат за метастаза в НЖ. Един от пациентите (8.3%) е с доказани множествени метастази и в други органи, освен НЖ. При него не е извършвана резекция на НЖ, а е провеждана адювантна химиотерапия.

При 95.2%(n=20 от 21) от пациентите с бъбречен карцином е извършена КТ, а при един- ПЕТ-КТ. Всички оперирани пациенти за надбъбречен тумор са с доказана метастаза в НЖ(3 контралатерални метахронни и 17 ипсилатерални синхронни). Един от 21 пациенти е с метахронна НМ без да е извършвана резекция, тъй като при него са установени метастази и в други органи и е проведена единствено химиотерапия. При контралатералните метастази, които са адреналектомирани, КТ е достоверна при 66.7%(n=2), а при другия пациент дава фалшиво-отрицателен резултат. При пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином (n=17) предоперативната КТ съвпада с хистологичния резултат за наличие на НМ в 29.4%(n=5) от случаите. При 70.6% от болните КТ е фалшиво отрицателна, което оправдава донякъде едномоментната нефректомия с адреналектомия.

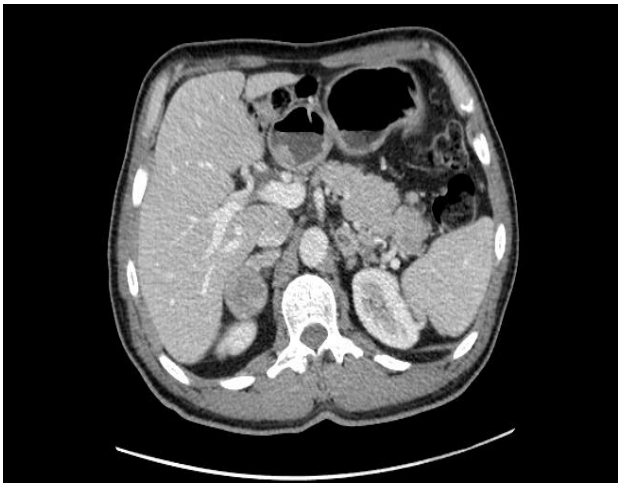
Основната задача на КТ, извършена с цел проследяване на онкологично болни е не само да установи наличието на формация в НЖ, а също така да се прецени дали това е метастатичен процес, да се определи размерът и структурата, възможната инвазия в съседни органи и тъкани, наличие на метастази в черен дроб, гръдната клетка, а също да се прецени състоянието и на контралатералната НЖ. Важен фактор при определяне показанията за адреналектомия при МТНЖ е установяването на инвазия на тумора към магистрални съдове- вена кава инфериор и аортата. КТ не показва данни за ангажиране на околни структури от метастатичен процес при пациентите, оперирани за НМ. При 7.5%(n=3 от 40 НМ)

интраоперативно е установена инвазия към вена кава инфериор, поради което е извършена частична резекция или биопсия.

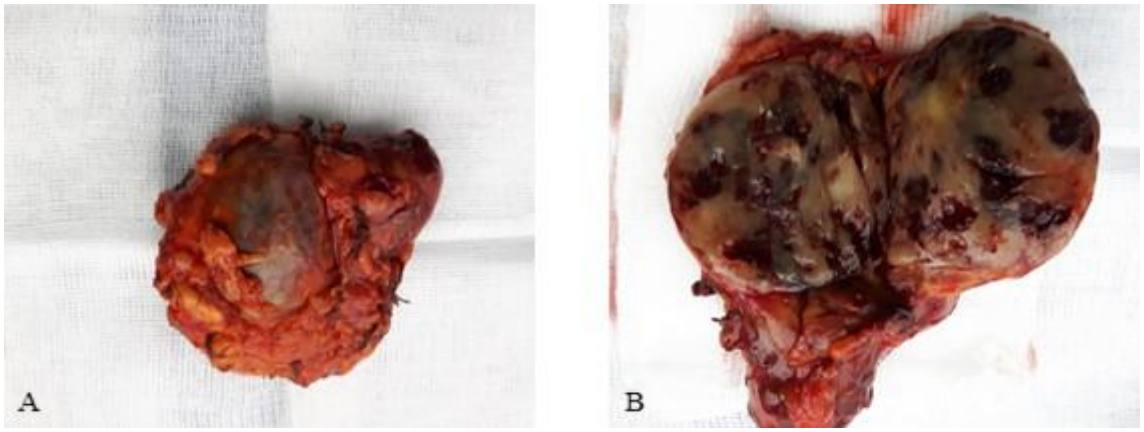
Клинични случаи

Случай 1 Пациент на 50г, постъпващ в клиниката с оплаквания от гадене, повръщане и болка в епигастриума и двете подребрия, 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.16). 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. Екстирпира се формацията от предната коремна стена. Макроскопската картина включва екзофитна формация с размери 7.5см/д с множество некротични зони на върха на инвагинирания фрагмент. Хистологичният резултат показва метастази в тънко черво, надбъбречна жлеза (Фиг.17) и меки тъкани от малигнен меланом (положително маркиране с ядрен транскрипционен фактор SOX10)(Фиг.18). От

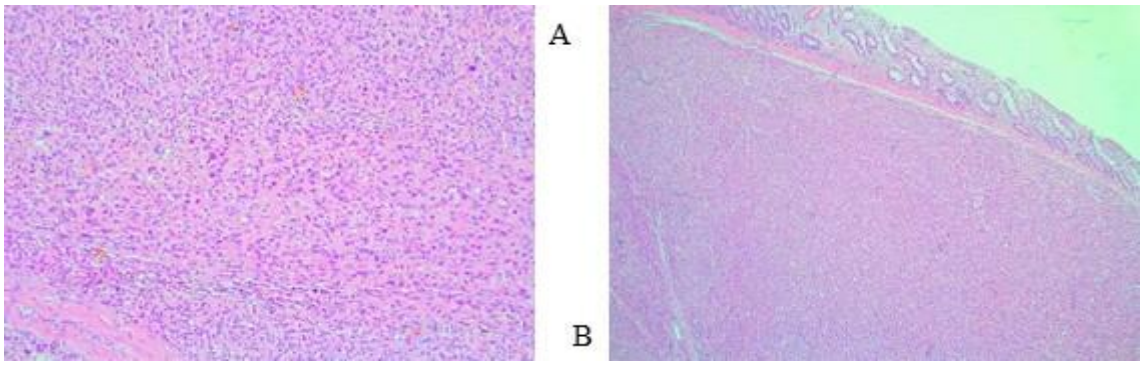
изследваните 15 мезентериални лимфни възли в два се установяват метастази. Описани са множество туморни емболи в лимфно-васкуларните пространства и в мускуларизирани съдове в стената на тънкото черво и мезентериума. Следоперативно е извършен молекулярно-генетичен анализ с установена мутация в BRAF гена- V600 E.



Фиг.16 Предоперативна КТ, на която се вижда туморна формация на дясна надбъбречна жлеза.

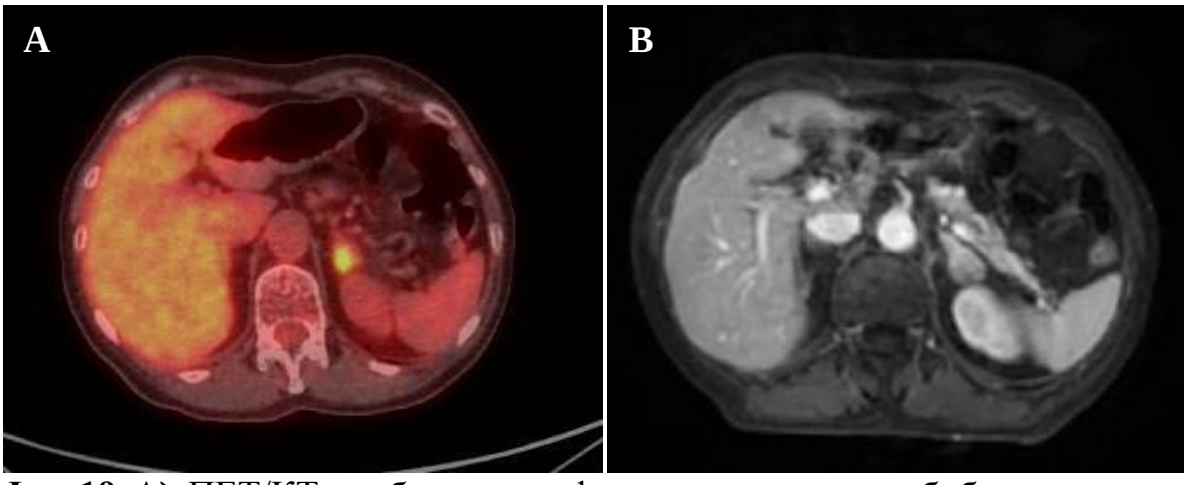


Фиг.17 А, В Макроскопски препарат на същия пациент



Фиг.18А,Б 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 показа Er(3+), Pr(3+), HER чрез CISH (-). Провеждана е адювантна лъчетерапия до 46Gy, 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 показа 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.19A,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.

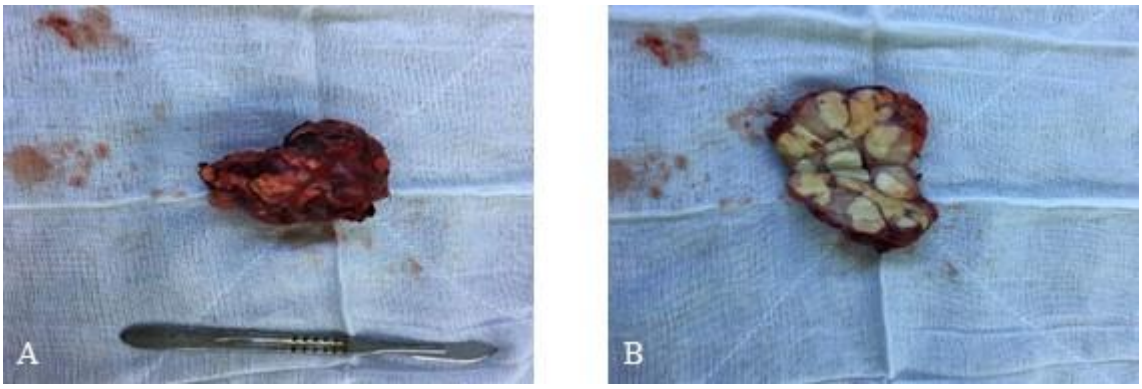


Фиг.19 A) ПЕТ/КТ изобразяваща формация в лява надбъбречна жлеза с SUVmax 4.1. **B)** КАТ изобразяваща формация в лява надбъбречна жлеза.

Случай 3 Пациент на 65г., постъпващ в клиниката с КТ данни за мекотъканни формации в двете надбъбречни жлези (Фиг.20) Извършено е пълно хормонално изследване, доказващо първична надбъбречна недостатъчност. Започната е терапия с Дексаметазон 1т 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), АКТН- >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.21). Хистологичният резултат доказа агресивен лимфом с профила на post-GC NHL-DLBCL с плазмобластна диференциация. Резултатът от имунохистологичното изследване показа: 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. Заключението 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 5курса е извършена и десностранна адреналектомия.

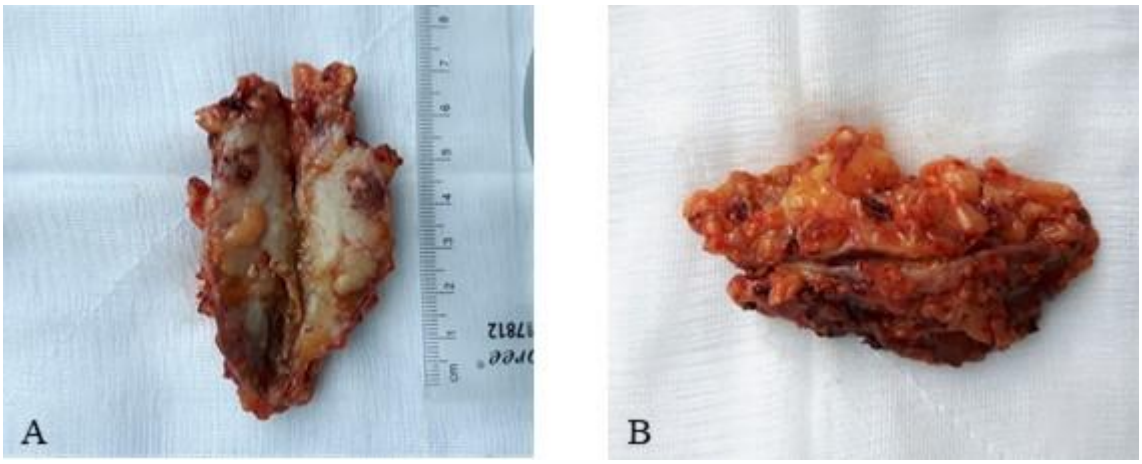


Фиг.20 КТ показваща формации в надбъбреците двустранно.



Фиг.21 Макроскопски препарат на пациент с НМ от В-клетъчен лимфом.

Случай 4 Пациент на 64г. с установен аденокарцином на ляв бял дроб през август 2015год. и синхронна формация в лява надбъбречна жлеза. Описаната на ПЕТ-КТ формация на НЖ се представя като две нодуларни лезии с повишен глюкозен метаболизъм и калциеви включвания по периферията- 19мм и 15мм със SUV max 4.1. Извършена е левостранна пулмонектомия (pT3N0M1). Молекулярно-патологичния анализ показа EGFR екзон 19 EGFR екзон 21 WT. Проведени са 5 курса адювантна химиотерапия с Карбоплатина AUC 5, Пеметрексед. След това е извършена левостранна адреналектомия с доказана масивна метастаза от умеренодиференциран аденокарцином (ацинарен тип) с екстрацелуларно слузообразуване (Фиг.22). Размер на спесимена е 7.5/4/30см с огнищни фокуси на некроза и перитуморна лимфоцитарна инфилтрация.



Фиг.22 Макроскопски препарат на пациент с НМ от белодробен карцином

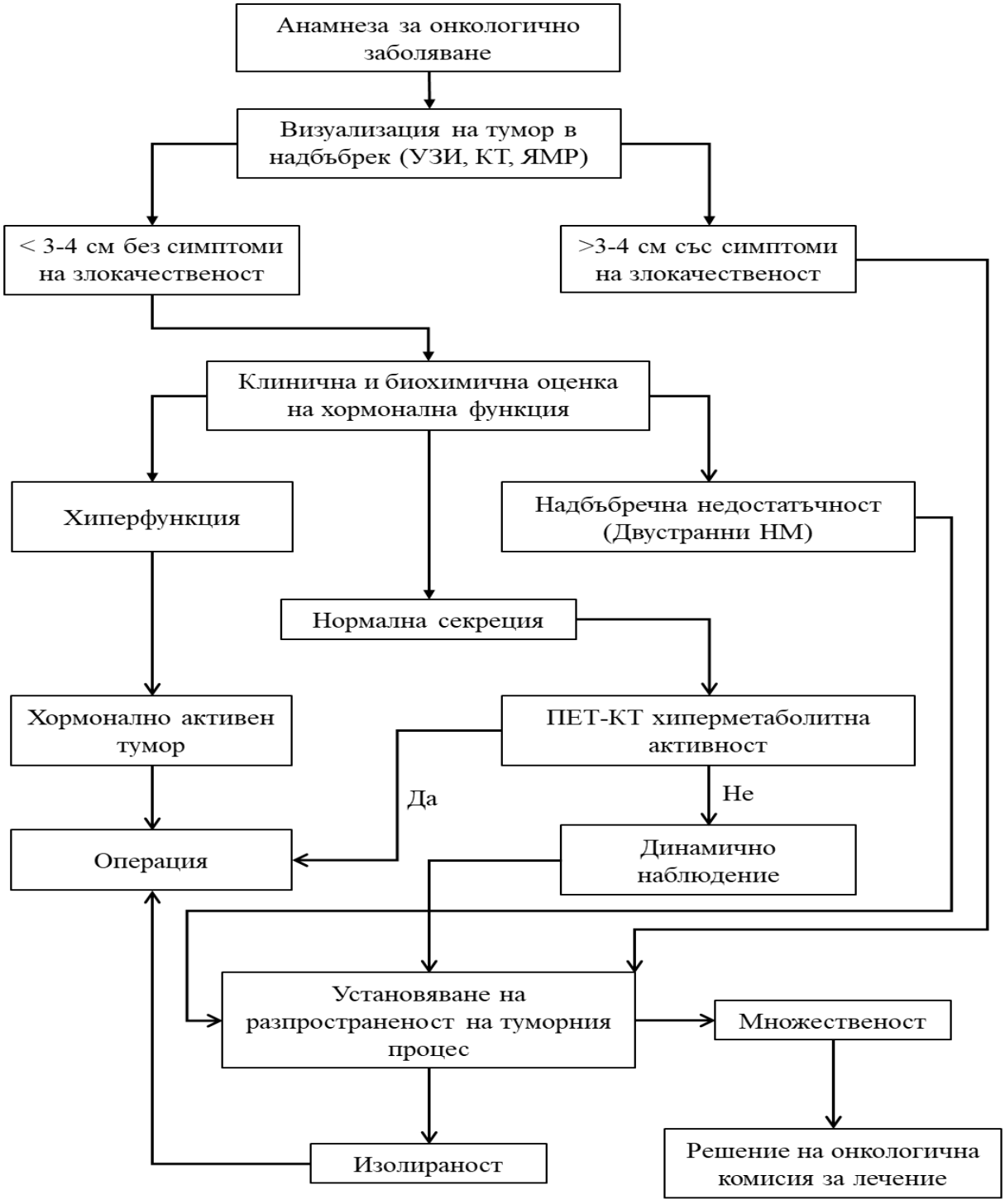
Случай 5 Пациент на 67г. с извършена през април 2015год. лява горна белодробна лобектомия. Резултатът от хистологичното изследване доказа плоскоклетъчен карцином в T2aN0M0 стадий. През март 2016год. след проследяване на болния с КТ се установява формация на лява надбъбречна жлеза с характеристика на метастаза. Извърши се ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия в ляво. Хистологичният резултат показа метастаза от белодробен карцином с размери 2.5/2.5/2 см/д с инфилтрация на капсулата и околната мастна тъка (Фиг.23). Наличие на трансмурална инфилтрация във венозни съдове с туморни емболи. Туморни некрози до 10% и кръвоизливи, изразен клетъчен и ядрен полиморфизъм с наличие на гигантски монструозни многоядрени клетки, обилие от атипични митози. Имунохистохимичното изследване показа: CD 56 AH (+), Cytokeratin AE1-AE3 (+), Synaptophysin D (+)- хетерогенна експресия в част от туморните клетки, Chromogranin (-), Melan A (-), Ki 67 - 55% позитивна експресия, p63- позитивна експресия.



Фиг.23 Макроскопски препарат с надбъбречна метастаза от белодробен карцином с размери 25/25мм.

4.2.4 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.24Алгоритъм на поведение при установяване на формация в НЖ

4.2.5 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 става дума за изолирана метастаза в НЖ.

Хирургично лечение е извършено при 88.7%(n=55 от 62) от пациентите със съмнение за метастаза в НЖ при анамнеза за злокачествено заболяване при 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.34 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. От 20-те болни с НМ от бъбречен карцином, при седемнадесет със синхронни метастази е извършена едномоментна нефректомия с адреналектомия, а при трима аденалектомия на метахронна метастаза в контралатералната НЖ. Двама от пациентите преди установяването на НМ са били оперирани преди това за изолирана метастаза в белия дроб (първият пациент е с първичен карцином на ректума и след това е опериран от метастаза в левия бял дроб; вторият е с първичен белодробен карцином със солитарна метастаза в контралатералния бял дроб, която е резецирана). При други двама е

извършена двустранна адреналектомия за НМ. Със статус R1 са 12.8% от пациентите с инвазия в околната мастна тъкан (Табл.34). 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.34 Разпределение според резекционния статус след адреналектомия при отделните видове първични тумори – n(%)

	Резекционен статус			
Първичен карцином	R0	R1	R2	**общо**
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)

От Табл.34 се вижда, че половината от пациентите с белодробни надбъбречни метастази са радикално оперирани. При 25% е налице инвазия в мастната капсула, а при 16.7% е извършена парциална резекция. Всички НМ от бъбречен карцином (3 метахронни и 17 синхронни) са радикално отстранени. Един пациент с НМ от колоректален карцином е радикално опериран, докато при друг е налице инвазия в околната мастна тъкан. Пациентът с тънкочревната инвагинация и двустранни НМ от малигнен меланом е изключен, тъй като е извършена единствено едностранна адреналектомия и тънкочревна резекция. При този болен имаме R0 резекция по отношение на тънкочревната метастаза и единия

надбъбрек. На базата на молекулярно-генетичен анализ, установяващ мутация в BRAF гена- V600 E се взе решение от онкологичната комисия за продължаване на лечението с помощта на таргетна терапия с Vemurafenib.

По отношение на основното заболяване 7 пациенти освен резекция на първичния тумор (5 с белодробен карцином, 1 с карцином на пикочен мехур, 1 с дебелочревен карцином) са получили допълнително и адювантна химиотерапия. При друг пациент с карцином на бъбрека допълнително е проведена следоперативна лъчетерапия.

От Табл.35 се вижда, че при 35%(n=14) от пациентите с доказани НМ е извършена ендоскопска ретроперитонеална адреналектомия (в дясно-при 15% от случаите, в ляво- при 12.5% и двустранна при 7.5%). Всички пациенти с НМ, на които е извършена REA са разпределение по отношение на резекционния статус както следва: R0- 57,1%, R1-35,7%, R2-7,2%. При 15%(n=6 от 40) от пациентите е извършена ендоскопия ретроперитонеалис с последваща конверсия към отворена операция чрез лумботомия поради големи размери на тумора или неовладяно кървене (три в ляво и три в дясно). При всички тях е извършена блок резекция на НЖ с туморната формация със статус R0 от хистологичния резултат. При един пациент с НМ от белодробен произход е извършена ретроперитонеална ендоскопска биопсия, поради невъзможност за резекция вследствие на прирастване на формацията към големи съдове и бъбрек. При друг пациент поради идентични причини е направена лумботомия с парциална екстирпация на тумора. Лапаротомия с широк трансверзален разрез е извършена при 27.5%(n=11, 10 със синхронни НМ от бъбречен карцином с едновременна нефректомия и адреналектомия и един пациент с илеус от малигнен меланом и двустранни надбъбречни метастази). При 17.5%(n=7) от оперираните за метастази в НЖ достъпът до жлезата е чрез лумботомия (това също са синхронни НМ от бъбречен

карцином, при които е осъществена едномоментна нефректомия с адреналектомия).

Табл.35 Видове оперативни техники на адреналектомия по повод на НМ при отделните видове първични тумори**.**

Първичен карцином	REA dex	REA sin	REA bill	Biopsia gl supraren lais dex	Endosco pia sin Conver- sio Block resectio	Endosco pia dex Conver- sio Block resectio	Lumbo- tomia Extir- patio tumoris partialis	Laparo- tomia	Lumbo- tomia
Колорек- тален	-	1(50.0)	1(50.0)	-	-	-	-	-	-
Бело- дробен	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.36 се вижда, че средният размер на НМ при колоректалния карцином е 72.0мм/д, при белодробния карцином- 48.0мм/д, а при метахронните 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.36). Средният размер на НМ при REA е 55.8мм/д (21-120мм), а при отворените операции- 82.16мм/д (45-160мм). В нашата

клиника няма изградени индикации за ендоскопска хирургия при НМ по отношение на размера на тумора. 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. При 15 от пациентите е извършена REA (в дясно- 4 и в ляво-11) по повод на Ту формация в НЖ при анамнеза за онкологична операция , но хистологичните данни са аденом или хиперплазия на жлезата. Средният размер на туморната формация при тях е 30.07мм/д (18-45).

Данни за рецидив в ложето на НЖ след REA за надбъбречна метастаза имаше при един от пациентите (7.7%). Извършена е ексцизия на рецидивната формация заедно с парциална резекция на опашката на панкреаса. Трайният хистологичен резултат не показа злокачествено ангажиране на задстомашната жлеза. При друг пациент поради ангажиране на горния полюс на бъбрека бе извършена и едномоментна нефректомия.

Табл.36 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)- метахронни	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

От табл.37 се вижда, че средното оперативно време при различните хирургични подходи за адреналектомия. При ендоскопската ретроперитонелна адреналектомия средното оперативно време е 94.3(60-150) мин. Предимства на този метод е бързият достъп до бъбрека и НЖ.

При 6 пациенти е извършено конвертиране от ендоскопска операция към лумботомия със средно оперативно време от 120мин. При лапаротомия продължителността на операцията е повече в сравнение с лумботомията-139.1мин и съответно 132.5мин, но разликата не е статистически значима. Отбелязваме, че при 17 от тях (пациентите с лапаротомия и лумботомия-n=19) е извършена едномоментна нефректомия с адреналектомия, а при един освен адреналектомия е извършена и тънкочревна резекция.

Табл.37 Средно оперативно време при различните оперативна техника

оперативна техника	**x̄**	**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 екстир-пация на тумора n=1	150.0	-	60.0	60.0

Средният болничен престой след ендоскопска адреналектомия е 9.9 дни (Табл.38). Тук отбелязваме, че минималният болничен престой при този тип операции е 8 дни. Това е задължителният болничен престой по съответната клинична пътека и тези данни са взети от история на заболяването на пациента. Възстановителният период при тези болни в действителност е по-малък от 8дни. При пациентите с конверсия към лумботомия средният болничен престой е 12.8 (10.0-17.0)дни. Най-голям е болничният престой при пациентите с лапаротомия и лумботомия – 14.8 дни.

Табл.38 Среден болничен престой при различните видове оперативна техника(дни)

оперативна техника	**x̄**	**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
Лапаротомиа (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 екстир-пация на тумора (n=1)	12	-	12	12

4.3 Анализ на преживяемостта при пациентите с МТНЖ

Окончателните изводи, които могат да се направят относно ефективността от приложеното лечение след установяване на метастази в НЖ са на базата на дълго проследяване на тези болни и оценка на показателите на преживяемост. В тази връзка ние сме анализирали общата преживяемост при пациентите. Оценили сме прогностични фактори, които биха били от полза при преценка за терапевтично поведение при контакт на хирурга с такива болни.

4.3.1Разпределение на всички пациенти по групи: живи/починали

Откриваме статистическа зависимост между изход и наличие или липса на метастази – χ^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.39). При пациентите с НМ над 2/3 са починали-72.3%(n=34).

Табл. 39 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%

4.3.2Преживяемост на адреналектомираните 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.40). 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% (при проследяване от 17.3 до 82.1 месеца). Двамата болни с НМ от колоректален карцином са починали към последна дата на проследяване (при проследяване от 51.9 до 59.2 месеца). Всички пациенти с по един представител, с изключение на НМ от карцином на шийката на матката са преживели 100%. От Табл.40 се вижда, че най-голяма е преживяемостта при пациент с НМ от карцином на пикочния мехур- 144.1месеца, следван от карцином на гърдата- 110.1 месеца и НМ от малигнен меланом- 109.0 месеца.

Табл.40 Медианна преживяемост при адреналектомираните пациенти(мес)

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)

4.3.3Преживяемост на адреналектомираните 15 пациенти с доброкачествено заболяване на НЖ при отделните видове първични злокачествени заболявания

На Табл.41се вижда, че медианната преживяемост при колоректалния карцином е 144.2месеца. като 66.7% са починали, значително по-голям е процентът в сравнение с пациентите с НМ от същия карцином. При

белодробния карцином обаче пациентите с доброкачествено заболяване на НЖ се оказва, че са с по-кратка медианна преживяемост- 24.2 месеца от тези с НМ от същия карцином (34.4 месеца, Табл.40), което не е статистически значимо. Отбелязваме, че двама от 4 болни са били в стадий IIIb на основното заболяване. Медианната преживяемост при рак на гърдата е 120.6 месеца и нито един не е преживял към крайна дата на проследяване. Останалите пациенти с по един представител от съответния карцином са отбелязани в Табл.41.

Табл.41 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)	-

4.3.4Преживяемост на пациентите с НМ и химиотерапия при видовете първични тумори

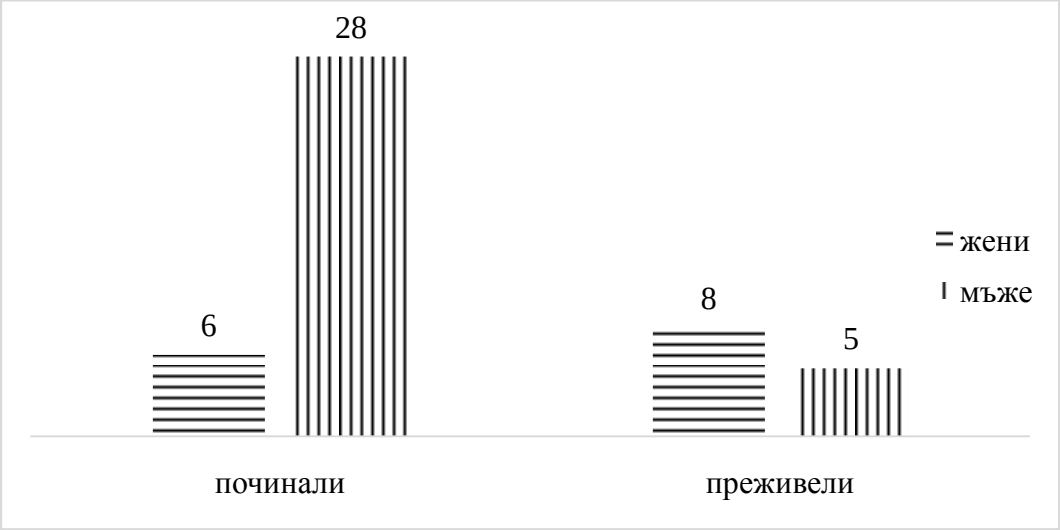
От Табл.42 се вижда, че медианната преживяемост при пациентите с белодробен карцином е 39.2 месеца като е преживял един от трима. От останалите пациенти с по един представител е видно, че само този с колоректален карцином е преживял към края на проследявания период.

Табл.42 Преживяемост при НМ и химиотерапия(мес)

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)	-

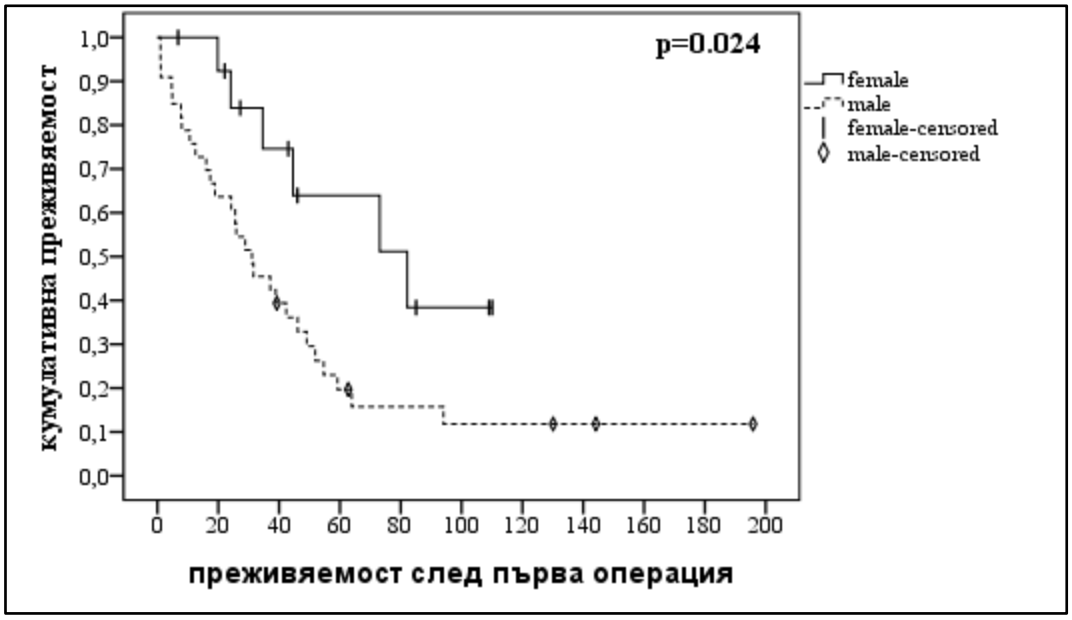
4.3.5Анализ на преживяемостта при пациентите с НМ (n=47)

4.3.5.1 Според пола



Фиг.25 Разпределение на изхода на пациентите с НМ според пола

От пациентите с НМ, които са починали към края на проследявания период броят на мъжете е значително по-голям от този на жените-съотношение мъже:жени е 4,5:1. При преживелите съотношението е почти поравно в полза за женския пол (Фиг.25). Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при жените и мъжете - $\chi^2(1)=5.114$; $p=0.024$. Кривите на преживяемост са показани на Фиг.26, а медианната преживяемост в Табл.43 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 на мъжкия пол.



Фиг.26 Криви на преживямостта според пола

Табл.43 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

4.3.5.2 Според стадия на първичното заболяване

От Табл.44 се вижда, че от пациентите в I стадий на първичното заболяване са преживели половината (3- белодробен карцином,1- карцином на ендометриума). Останалата половина са починали (3- белодробен карцином, 1- карцином на шийката на матката). Медианната преживяемост при тези пациенти е 42.6 месеца. Шест пациенти с НМ са били във II стадий на заболяването. Преживели са половината (1- бъбречноклетъчен карцином, 1- меланома малигнум, 1- белодробен карцином). От останалите пациенти, които са починали двама са били с колоректален карцином и един с белодробен карцином. По-голяма част от пациентите са били в III стадий- 45.7% (n=21) на основното заболяване с медианна преживяемост от 38.9 месеца. Починали са 14.3% (2 – бъбречноклетъчен карцином, 1 – карцином на пикочен мехур). Преживели са по-голяма част от пациентите – 85.7% (10 – бъбречно-клетъчен

карцином, 5 – белодробен карцином, 1 – колоректален карцином, 1 – карцином на гърдата, 1 – карцином на пикочен мехур). В IV стадий на заболяването са били 23.9%(n=11) от пациентите с НМ с медианна преживяемост от 24.2месеца. Починали са двама (1 – карцином на гърдата, 1 – бъбречно-клетъчен карцином). Преживели са 81.8% (7 – бъбречно-клетъчен карцином, 2 – белодробен карцином). Пациентът с В-клетъчния лимфом е изключен от анализ, поради неясно първично огнище.

Табл.44 Преживяемост при НМ в зависимост от стадия

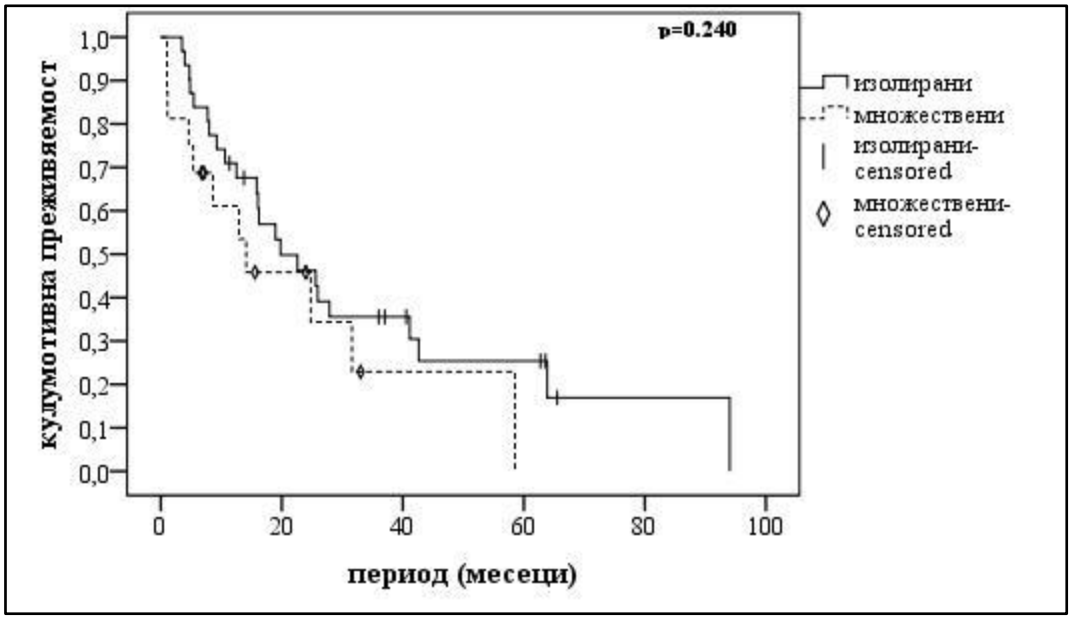
стадий	**медиана преживяемост**	**мин.**	**макс.**	**починали n(%)**	**преживели n(%)**
I (n=8)	42.6	24.1	85.1	4(50.0)	4(50.0)
II (n=6)	47.5	17.3	109.0	3(50.0)	3((50.0)
III (n=21)	38.9	1.0	144.1	3(14.3)	18(85.7)
IV (n=11)	24.2	1.0	195.8	2(18.2)	9(81.8)

4.3.5.3 По групи: изолирани/ множествени

От представените данни на Табл.45 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%, а преживели са 31.3%. Медианната преживяемост при тях е 14.1 месеца. 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.27, а медианната преживяемост в табл.45.

Табл.45 Преживяемост при изолирани и множествени метастази.

	починали	**преживели**		
	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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



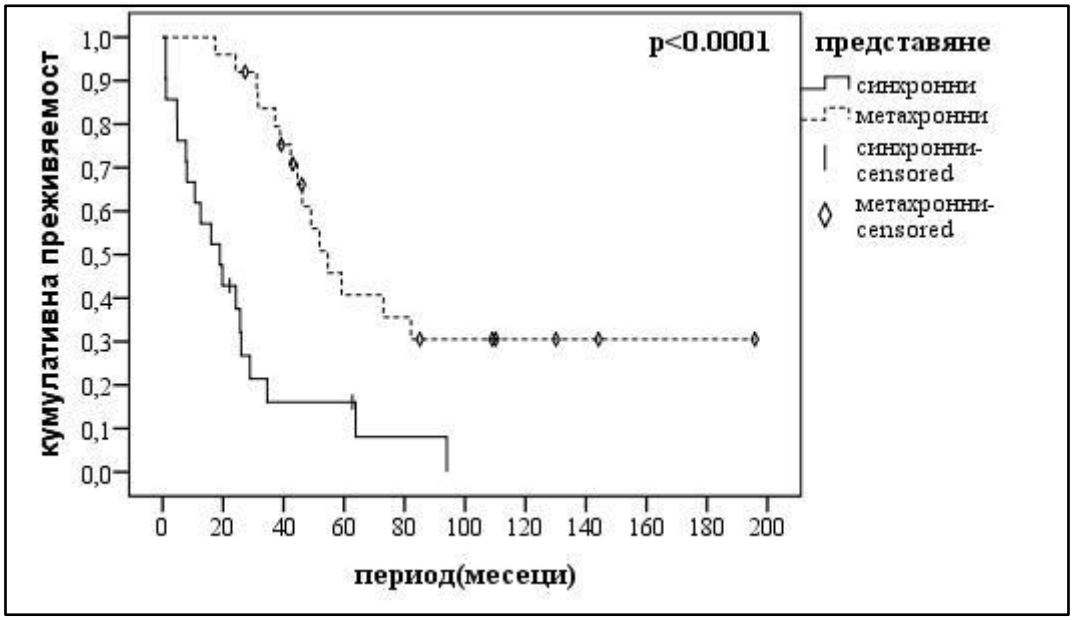
Фиг.27 Криви на преживямост според изолирани/множествени НМ

4.3.5.4 По групи: синхронни/ метахронни НМ

От Табл.46 се вижда, че 90.5% от пациентите със синхронни метастази са починали към датата на проследяване. Медианната преживяемост при тях е 23.9 месеца, а на преживелите двама- 42.4месеца. Метахронните 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 метахронните НМ - $\chi^2(1)=17.139$; $p<0.0001$. Кривите на преживяемостта са показани на Фиг.28, а медианната преживяемост в Табл.46. Пациентът със В-клетъчния лимфом е изключен от анализ поради неясно първично огнище.

Табл.46 Синхронни/метахронни НМ

представяне	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
синхронни	19(90.5)	2(9.5)	18.9	8.1; 29.8
метахронни	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



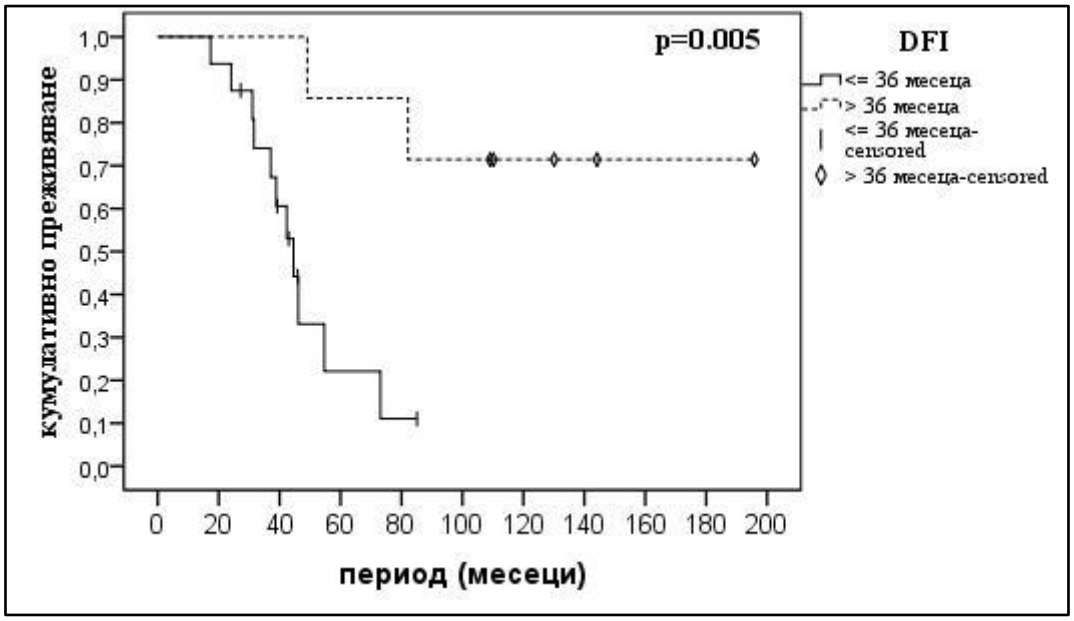
Фиг.28 Криви на преживямостта според представянето

4.3.5.5 По групи: DFI<36 месеца / DFI > 36 месеца при метахронните НМ.

Над 2/3 от пациентите с DFI по-малък или равен на 36 месеца са починали спрямо малко над 1/4 от пациентите с DFI по-голям от 36 месеца. Откриваме статистическа разлика в преживяемостта между пациентите с DFI под и над 36 месеца при метахронните 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≤36 месеца- 47.7 месеца. Кривите на преживяемост са показани на фиг.29, а медианната преживяемост в Табл.47. Двама пациенти са изключени от анализ, поради извършени белодробни резекции на изолирани белодробни метастази преди установяването на изолирани НМ. Представените 23 пациенти на Табл.47 са с изолирани НМ, като НЖ е единствено и първо място на метастазиране на първичния карцином. Средният DFI при всички пациенти е 35.4 месеца, а медианната стойност на DFI- 20.2 месеца (1.0;180.3).

Табл.47 Разпределение изхода на пациентите с метахронни метастази според DFI

DFI	починали n(%)	преживели n(%)	Mean	95%ДИ
≤ 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.29 Криви на преживямостта според DFI при метахронните НМ

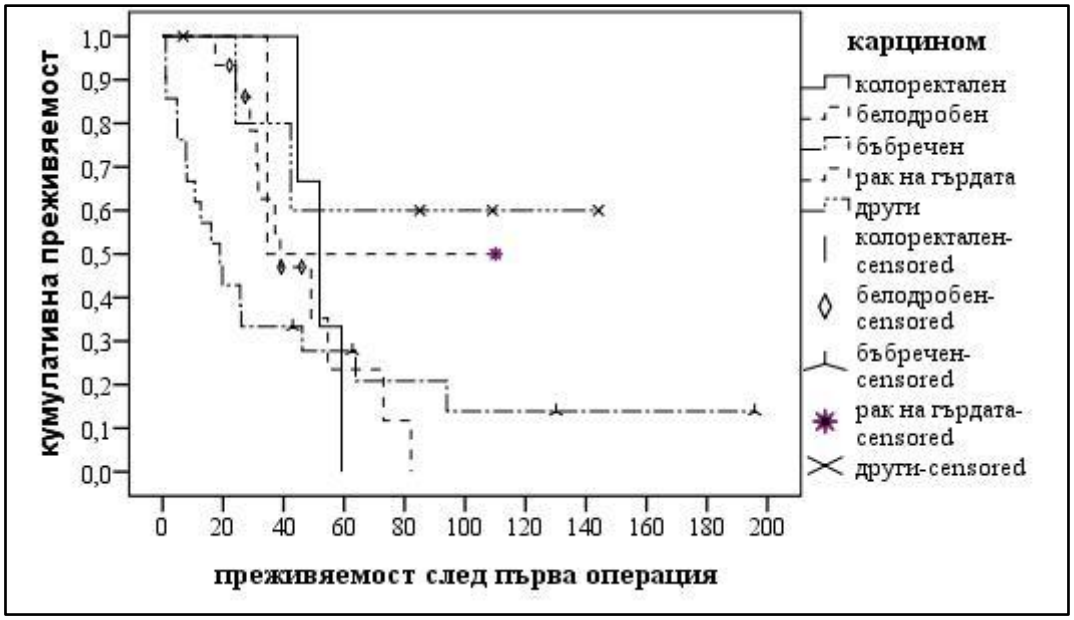
4.3.5.6 Според вида на първичния тумор

От Табл.48 е видно, че всички пациенти с НМ от колоректален карцином са починали. Преживели са приблизително 1/4 от пациентите с белодробен карцином и 1/5 от пациентите с бъбречен карцином. Средната преживяемост при тези два вида карцином е приблизително еднаква- 46.5 месеца и 48.3 месеца съответно. При рака на гърдата съотношението починали/преживели е 1:1 с добра средна преживяемост – 72.4 месеца. 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.30, а средната преживяемост в Табл.48 Най-дълга е средната преживяемост при рака на

гърдата, следван от колоректалния карцином, а най-лоша е при белодробния карцином.

Табл.48 Разпределение изхода на пациентите с НМ според вида на тумора

	починали	**преживели**		
карцином	n(%)	n(%)	**Mean**	**95%ДИ**
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



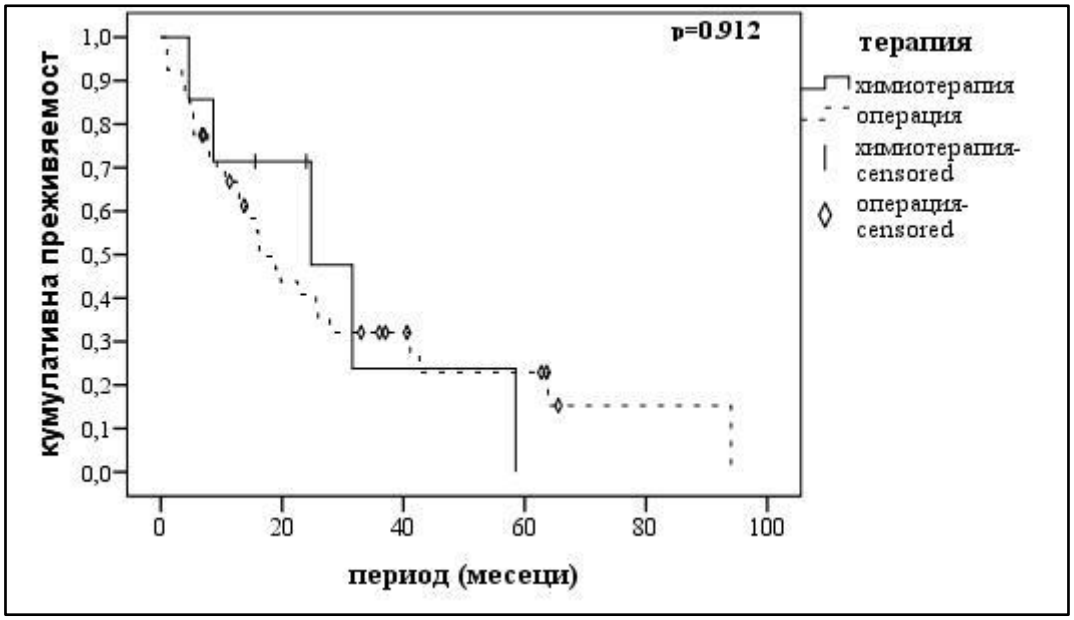
Фиг.30 Криви на преживямост според вида на първичния тумор

4.3.5.7 Според терапевтичния метод при НМ

От анализа на преживяемостта, представен на Табл.49 се вижда, че и при двата вида лечение за НМ, малко над 1/4 от пациентите са преживели към края на проучвания период. 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 преживяемостта са показани на Фиг.31, а медианната преживяемост в Табл.49.

Табл.49 Разпределение изхода на пациентите с НМ според вида на лечението

лечение	починали n(%)	преживели n(%)	Me	95%ДИ
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.31 Криви на преживямостта според терапията

4.3.6Анализ на преживяемостта при пациентите след адреналектомия за НМ (n=40)

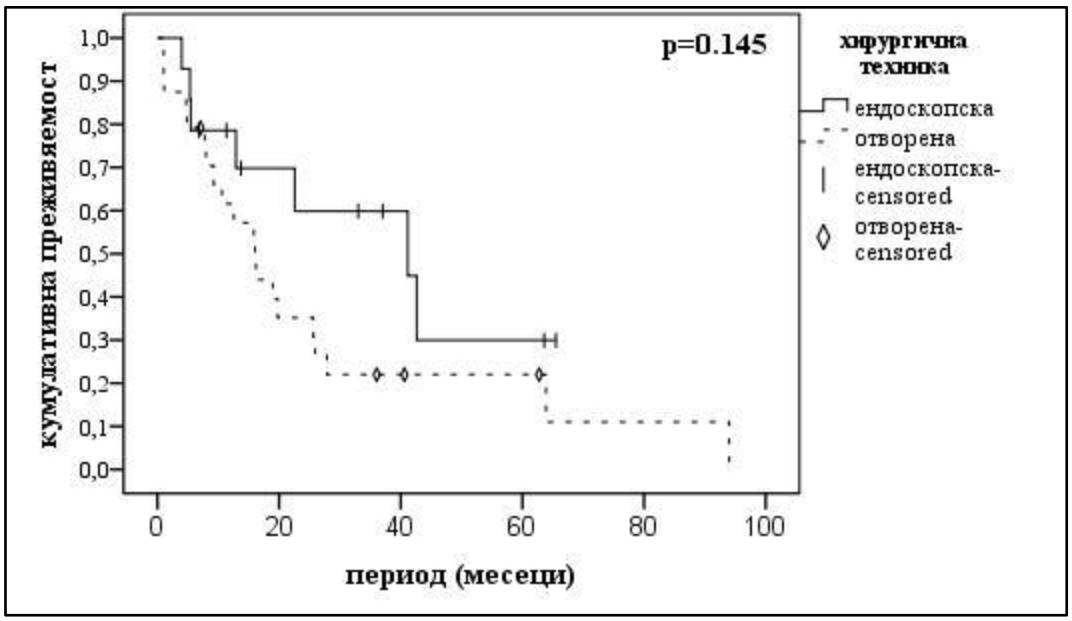
4.3.6.1 Според хирургичната техника на адреналектомия

В анализа са включени общо 38 пациенти, от които при 14 е извършена ендоскопска ретроперитонеална адреналектомия. Под понятието „отворена" операция сме обединили всички пациенти с извършена адреналетомия чрез лумботомия, лапаротомия и конверсиите от ендоскопска към лумботомия. Изключихме двамата болни с биопсия на НМ при единия и с парциална резекция на тумора при другия. От Табл.50 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.32, а медианната преживяемост в табл.50 При ендоскопката адреналектомия са преживели 50% от пациентите, докато при отворените едва 16.7%.

Табл.50 Разпределение изхода на пациентите с НМ според хирургичната техника

хирургична техника	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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.32 Криви на преживямостта според хирургичната техника

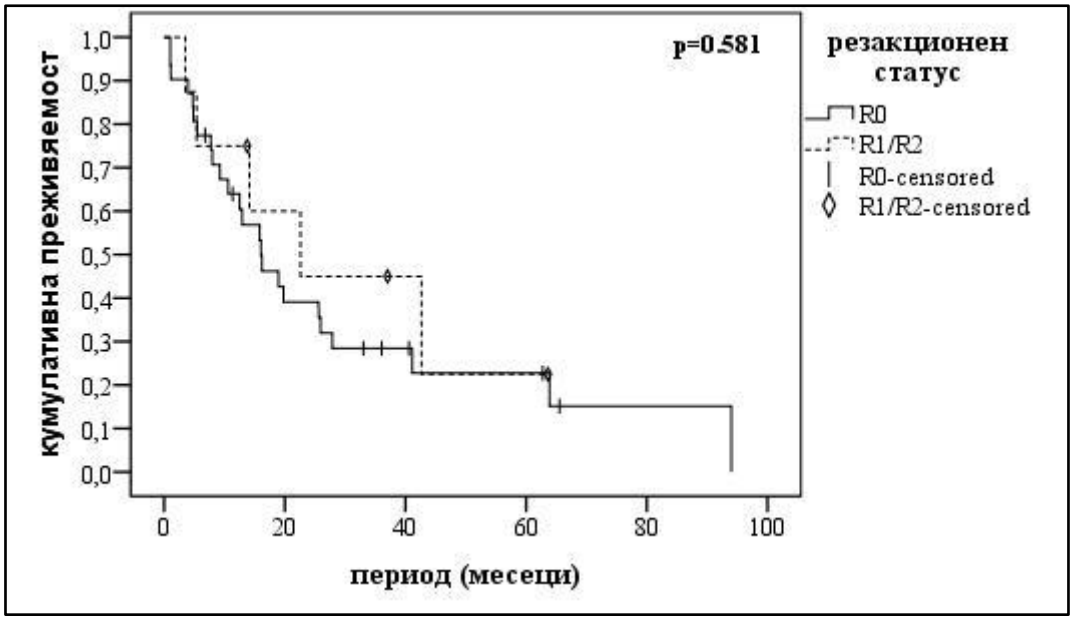
4.3.6.2 Според резекционния статус след адреналектомия

В този анализ са включени всички оперирани пациенти за НМ. Изключен е пациентът с малигнения меланом поради причините, изтъкнати по-горе. От табл.51 се вижда, че въпреки негативния резекционен статус голяма част от пациентите са починали към крайна дата на проследяване (77.4%). Подобен е резултатът и при статус R1/R2 с преживели 37.5%. 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.51

Табл.51 Разпределение изхода на пациентите с НМ според резекционния статус

	починали	**преживели**		
статус	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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



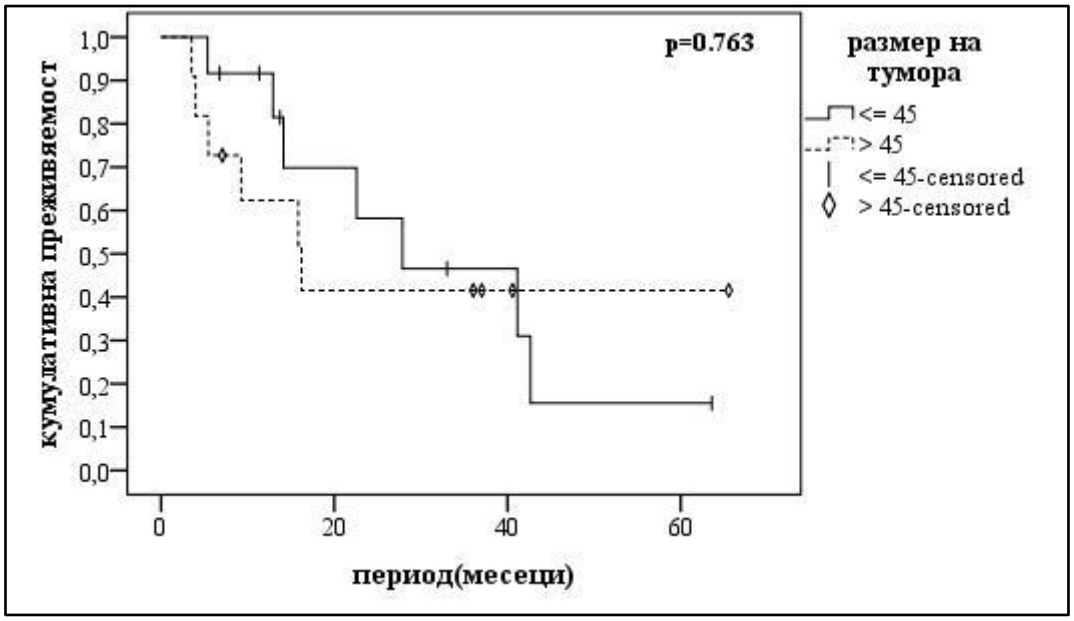
фиг.33 Криви на преживяемост според вида на резекционния статус

4.3.6.3 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.52 се вижда, че над половината от пациентите, независимо от размера на тумора са починали. При пациентите с размер на тумора ≤45мм медианната преживяемост е малко по-добра – 27.9 месеца в сравнение с тези >45мм- 16.2 месеца. Въпреки това не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете гупи: $\chi^2(1)=0.091$; p=0.763. Кривите на преживяемост са показани на фиг.34, а медианната преживяемост в табл.52.

Табл.52 Разпределение изхода на оперираните пациенти с НМ според размера на тумора (без синхронните бъбречни метастази).

	починали	**преживели**		
размер	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
≤ 45mm	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.34 Криви на преживяемост според размера на надбъбречния тумор

4.3.7Анализ на преживяемостта при пациентите с белодробни надбъбречни метастази (n=15)а

4.3.7.1 Според стадия на първичния тумор

Анализът на преживяемостта по стадий на белодробния карцином при пациентите с НМ, отразен в Табл.53 показва, че всички пациенти в стадии III и IV са починали, а тези в I и II стадий са в съотношение починал спрямо преживели- 1:1. Виждаме, че медианната преживяемост при пациентите в III стадий е по-добра дори 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

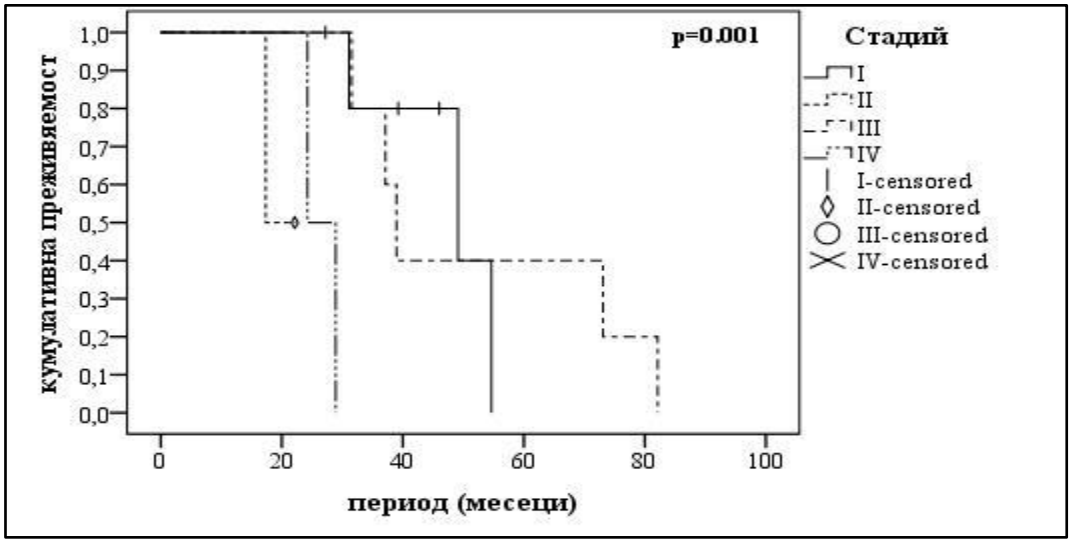
различните стадии - $\chi^2(4)=15.975$; p=0.001. Статистичните данни от сравненията по двойки между пациентите в различен стадий са показани в табл.54. Кривите на преживяемостта са представени на фиг.35, а средната преживяемост в табл.53.

Табл.53 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

Табл.54 Сравнения по двойки

	I		**II**		**III**	
Стадий	Chi-Square	p	Chi-Square	p	Chi-Square	p
II	3.000	0.083				
III	0.016	0.901	2.500	0.114		
IV	7.681	0.006	1.000	0.317	6.983	0.008



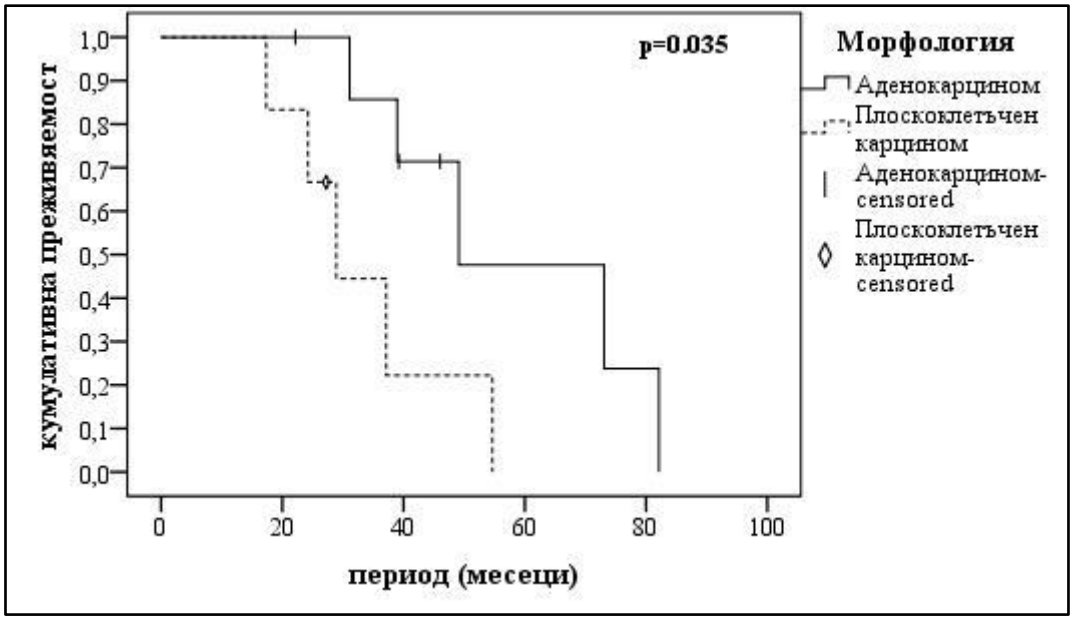
Фиг.35 Криви на преживямост при пациентите с НМ от белодробен карцином според стадия

4.3.7.2 Според хистологията на белодробния карцином

От 15 случая на пациенти с НМ от белодробен карцином, един е с дребноклетъчен вариант, поради което е изключен за целите на анализа. Над 1/3 от пациентите с аденокарцином и 1/6 от пациентите с плоскоклетъчен карцином са преживели през наблюдавания период. Откриваме статистическа разлика в преживяемостта при пациенти от двете групи – $\chi^2(1)=4.437$; p=0.035. Кривите на преживяемостта са показани на фиг.36, а медианната преживяемост в табл.55. Значително по-добра медианна преживяемост се наблюдава при белодробния аденокарцином- 49.1 месеца, в сравнение с плоскоклетъчния вариант- 28.9 месеца.

Табл.55 Разпределение изхода на пациентите с НМ от белодробен карцином според морфология

хистология	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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.36 Криви на преживямост при пациенти с белодробни НМ според хистологията

4.3.7.3 По групи: страна на белодробен карцином/ страна на НМ

От Табл.56 се вижда, че от пациентите с левостранни първични тумори и ипсилатерални НМ са преживели 40% с медианна преживяемост от 24.7месеца, а при НМ в дясно- съотношението преживели към починали е 1:1. Пациентите с десностранен белодробен тумор и контралатерални НМ в ляво са четирима, като 75% от тях са починали и са с МП от 54.6месеца. Всички пациенти с ипсилатерални НМ при десностранен белодробен карцином са починали. Медианната преживяемост е отразена в табл. 56.

Табл.56 Преживяемост по групи: страна на белодробния карцином/ страна на НМ

страна на белодроб-ния карцином	**причина**	**Локализация на НМ**		**ляво**			**дясно**		
		ляв	десен	ms*	min	max	ms*	min	max
ляво	преживял	2(40.0)	1(33.3)	24.7	22.1	27.2	**46.0**	-	-
	починал	3(60.0)	2(6.7)	31.1	24.2	73.1	30.2	28.9	31.6
дясно	преживял	1(25.0)	0(0.0)	**39.2**	-	-	-	-	-
	починал	3(75.0)	3(100.0)	54.6	17.3	82.1	38.9	37.1	49.1

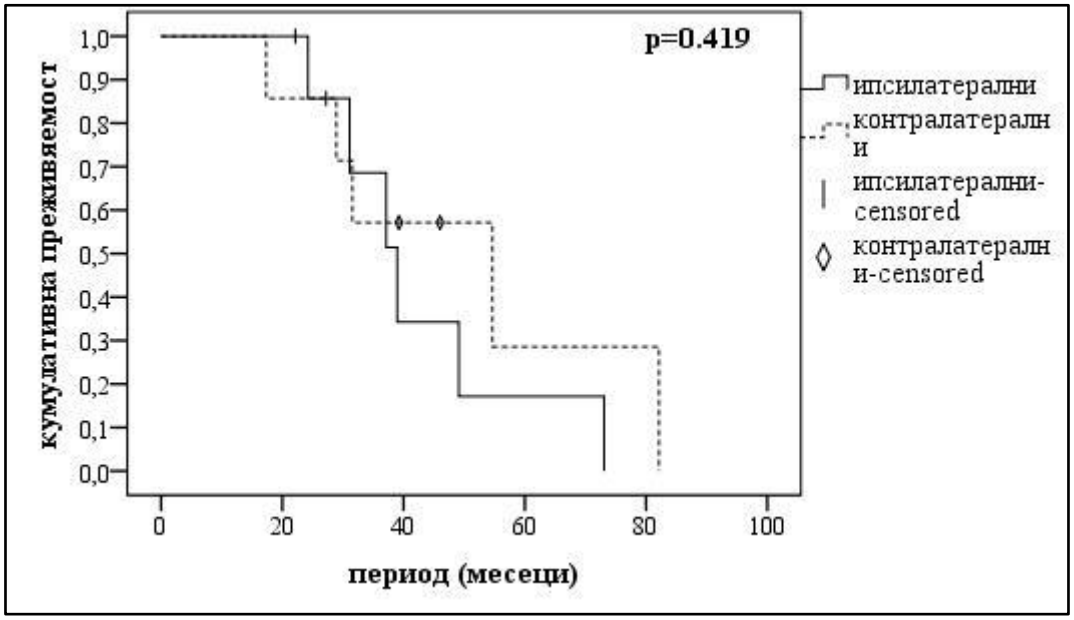
* median survival

4.3.7.4 По групи: ипсилатерални/ контралатерални

При пациентите с НМ от белодробен карцином, 1/4 с ипсилатерални и над 1/4 с контралатерални 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.37, а медианната преживяемост е отразена в табл.57. Наблюдаваме по-добра медианна преживяемост при пациентите с контралатерални белодробни НМ- 54.7 месеца срещу 38.9 месеца при ипсилатералните НМ.

Табл.57 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ по групи: ипсилатерални/контралатерални

представяне	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
ипсилатерални	6(75.0)	2(25.0)	38.9	30.2; 47.7
контралатерални	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



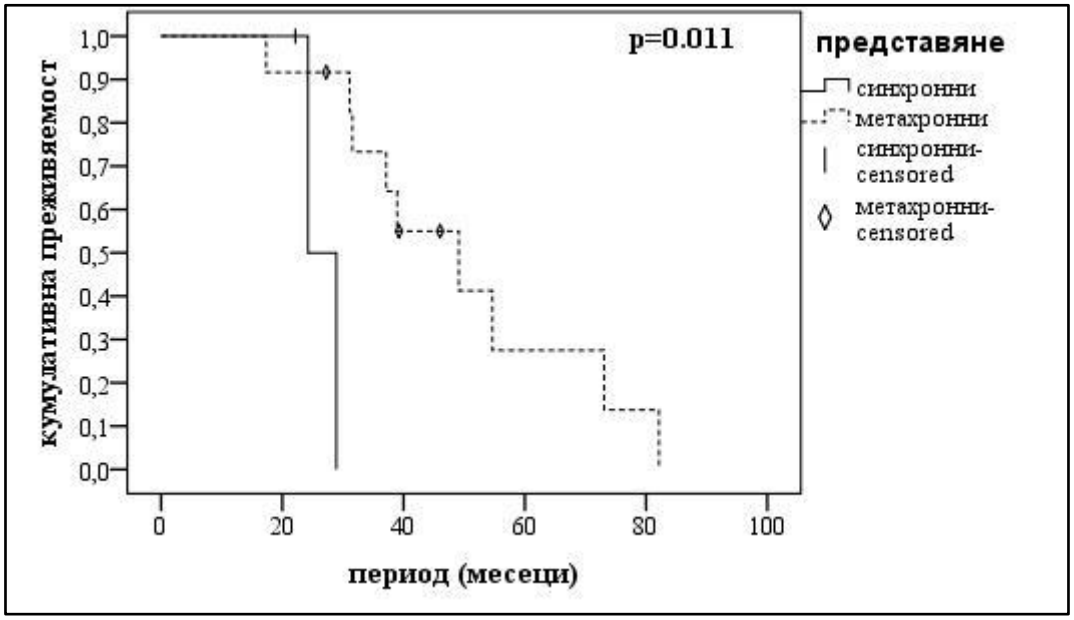
Фиг.37 Криви на преживямостта при пациенти с ипсилатерални и контралатерални белодробни метастази

4.3.7.5 По групи: синхронни/ метахронни белодробни НМ

При пациентите с НМ от белодробен карцином преобладава процентът на метахронните метастази, от които 1/4 са преживели, а при синхронните- 1/3 през наблюдавания период. 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.38, а средната преживяемост в табл.58. Наблюдаваме значително по-добра средна преживяемост при метахронните НМ- 49.8 месеца в сравнение със синхронните- 26.6 месеца.

Табл.58 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ по групи: синхронни/метахронни

представяне	починали n(%)	преживели n(%)	Mean	95%ДИ
синхронни	2(66.7)	1(33.3)	26.6	22.0; 31.2
метахронни	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



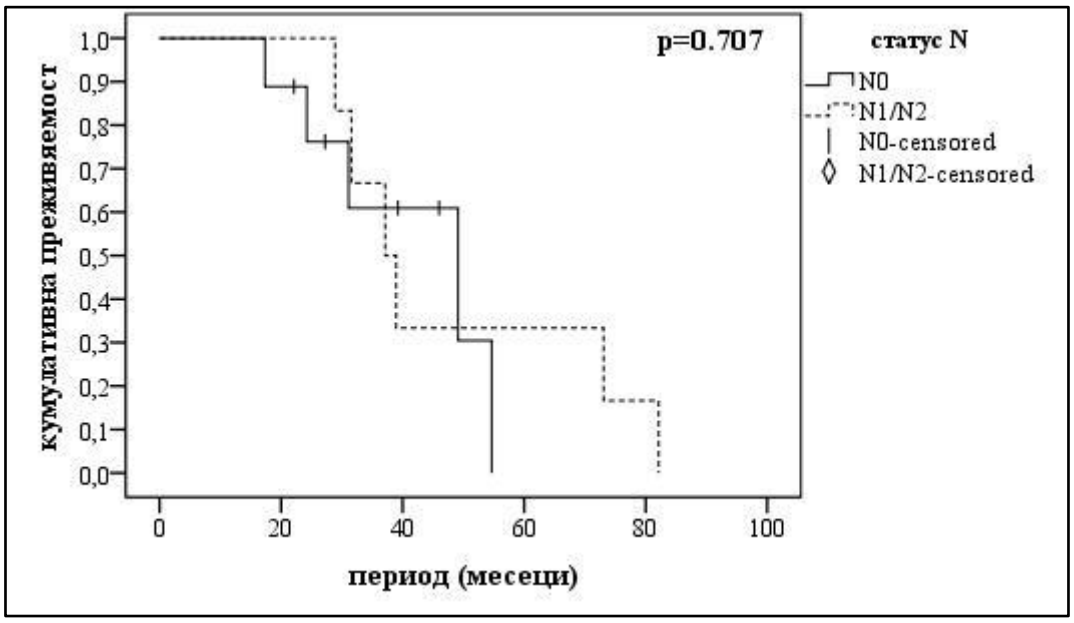
Фиг.38 Криви на преживямост при пациентите с белодробни НМ по групи: синхронни/метахронни.

4.3.7.6 Според лимфновъзловия статус: N0 и N1/N2

Извършихме анализ на преживяемостта според ангажиране на лимфните възли след белодробната резекция според TNM класификацията. Разпределихме пациентите в две групи: N0 и N1/N2. От Табл.59 се вижда, че всички пациенти със статус N1/N2 са починали, а при N0 над 2/5 са преживели през наблюдавания период. 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.39, а медианната преживяемост в табл.59. Наблюдаваме по-добра медианна преживяемост при пациентите с N0 статус- 49.1 месеца, в сравнение с групата N1/N2- 37.1 месеца.

Табл.59 Разпределение изхода на пациентите с белодробни НМ според N0 иN1/N2 статуса

Лимфновъзлов статус	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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.39 Криви на преживямост при пациенти с белодробни НМ при N0 и N1/N2 статус

4.3.8Анализ на преживяемостта при пациентите с надбъбречни метастази от бъбречен карцином

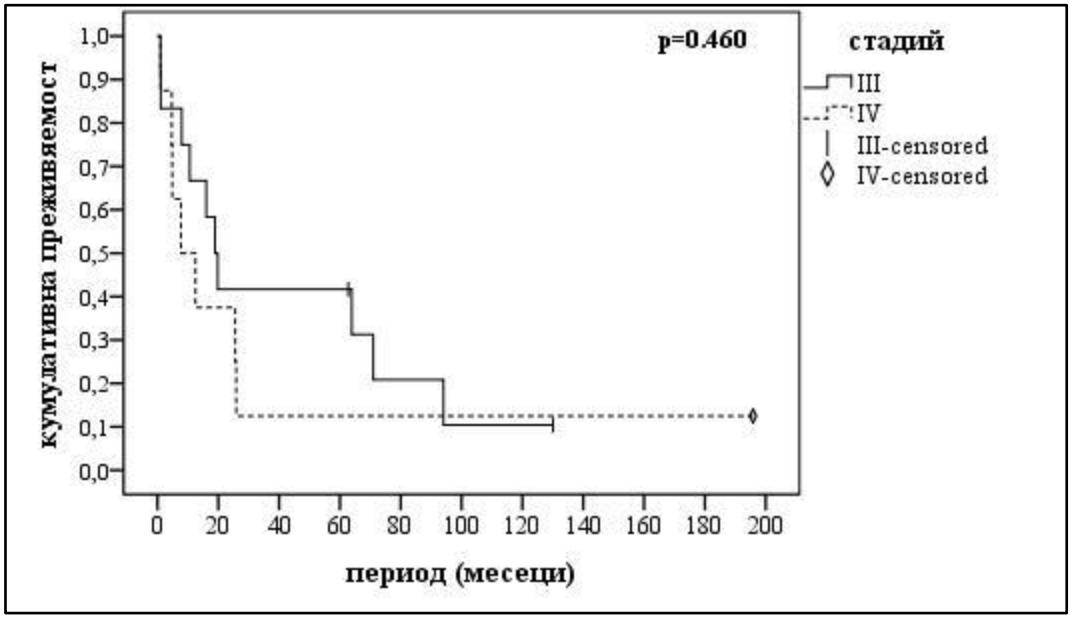
4.3.8.1 Според стадия на бъбречния карцином

В този анализ са включени 21 пациенти с НМ от бъбречен карцином, от които при 20 е извършена адреналектомия за НМ, а при един е проведена палиативна химиотерапия. Един от пациентите е бил във II стадий на заболяването, поради което е изключен за целите на анализа. От Табл.60 се вижда, че над 4/5 от пациентите в III и IV стадий са починали през наблюдавания период. Няма статистическа разлика в преживяемостта при отделните стадии - $\chi^2(1)=0.545$; p=0.460. Кривите на преживяемост са

показани на фиг.40, а медианната преживяемост в табл.60. Медианната преживяемост при пациентите в III стадий е приблизително 2,5 пъти по-добра от тази при IV стадий.

Табл.60 Разпределение изхода на пациенти с НМ от бъбречен карцином според стадия

	починали	**преживели**		
стадий	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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.40 Криви на преживяемост при пациентите с бъбречни НМ според стадия

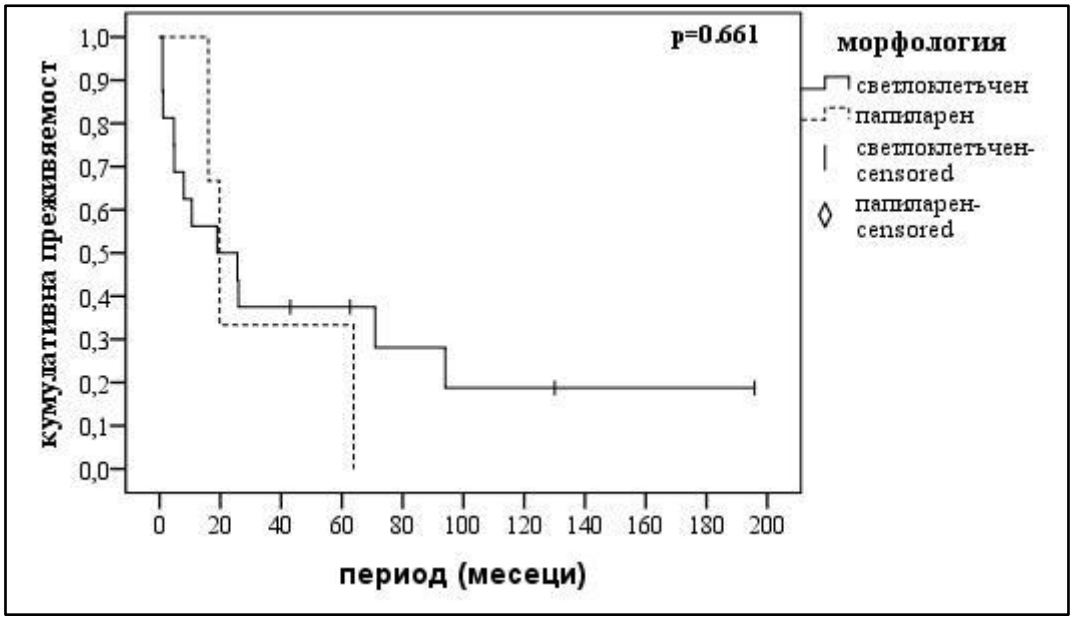
4.3.8.2 Според хистологията на бъбречния карцином

Два случая от общо 21 са изключени от този анализ поради разнообразност в морфологията. От Табл.61 се вижда, че само 1/4 от пациентите със светлоклетъчен бъбречно-клетъчен карцином са преживели през наблюдавания период. Всички пациенти с папиларен вариант са починали. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите при отделние видове хистологии- $\chi^2(1)=0.192$; p=0.661. Кривите на преживяемост са показани на фиг.41, а медианната

преживяемост в табл.61. Медианната преживяемост и при двата варианта е почти по равна.

Табл.61 Разпределение изхода на пациенти с НМ от бъбречен карцином според хистологията

	починали	**преживели**		
хистология	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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.41 Криви на преживямостта при пациенти с белодробни метастази според представянето

4.3.8.3 По групи: страна на бъбречен карцином/ страна на НМ

От пациентите с левостранен бъбречен карцином и ипсилатерални НМ са починали 93.3% (Табл.62). Тези болни са имали медианна преживяемост от 14.3 месеца. Пациентите с дясна НМ са преживели на 100%. С десен бъбречен карцином и контралатерални НМ са били двама болни, като съотношението починали:преживели е 1:1. Всички пациенти с десен бъбречен карцином и ипсилатерални НМ са починали с медианна преживяемост от 6.4месеца.

Табл.62 Разпределение на преживяемостта и изход от заболяването по групи: страна на бъбречен карцином/ страна на НМ

страна	причина	локализация		ляв			десен		
		ляв	десен	ms*	min	max	ms*	min	max
ляво	преживял	1(6.7)	2(100)	**62.7**	-	-	119.4	43.0	195.8
	починал	14(93.3)	0(0.0)	14.3	1.0	94.0	-	-	-
дясно	преживял	1(50.0)	0(0.0)	**130.1**	-	-	-	-	-
	починал	1(50.0)	2(100.0)	**71.0**	-	-	6.4	4.7	8.0

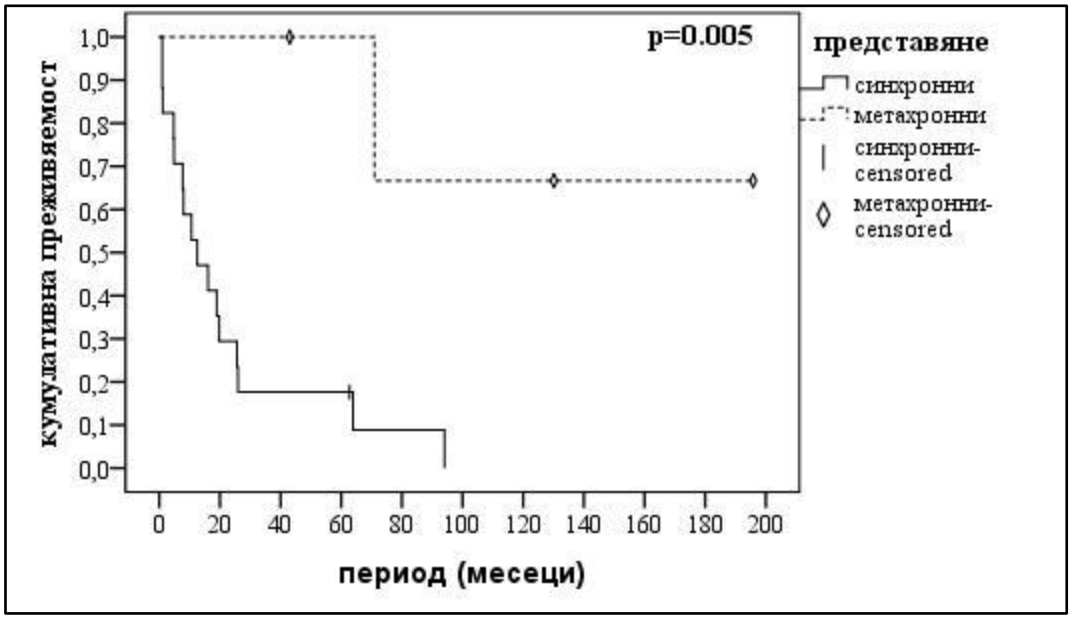
От пациентите с левостранен бъбречен карцином и лява НМ са починали 93.3%. Тези болни са имали медианна преживяемост от 14.3 месеца. Пациентите с дясна НМ са преживели на 100%. С десен бъбречен карцином и лява НМ са били двама болни, единият от които е жив към датата на проследяване с МП от 130 месеца. Всички пациенти с десен бъбречен карцином и дясна НМ са починали с МП от 6.4месеца.

4.3.8.4 По групи: синхронни/метахронни бъбречни НМ

При пациентите с бъбречен карцином преобладават синхронните НМ, от които са преживели само 5.9%. При метахронние НМ са преживели 3/4 през наблюдавания период. От анализа установяваме приблизително 7 пъти по-добра средна преживяемост при метахронните метастази. 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.42, а средната преживяемост в табл.63.

Табл.63 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.42 Криви на преживямостта при пациенти с бъбречни тумори според представяне

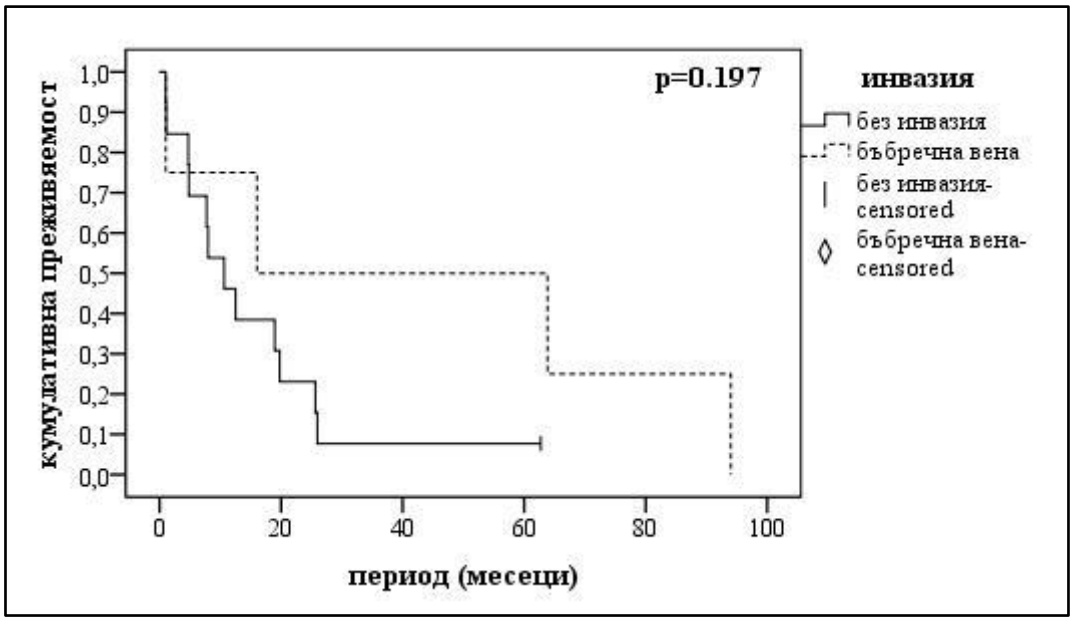
4.3.8.5 Анализ на преживяемостта при синхронните НМ от бъбречен карцином

4.3.8.5.1 Според инвазия на бъбречната вена

В този анализ са включени единствено пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином, за които имаме документални данни относно инвазията на бъбречната вена. Въпреки, че 76.5% от пациентите са без инвазия в бъбречната вена, само 7.7% са преживели през наблюдавания период. Всички пациенти, при които е установено ангажиране на бъбречната вена от метастатичен процес са починали. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта между двете групи - $\chi^2(1)=1.668$; p=0.197. Кривите на преживяемост са показани на фиг.43, а медианната преживяемост в табл.64.

Табл.64 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином според инвазия в бъбречната вена

	починали	**преживели**		
инвазия	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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



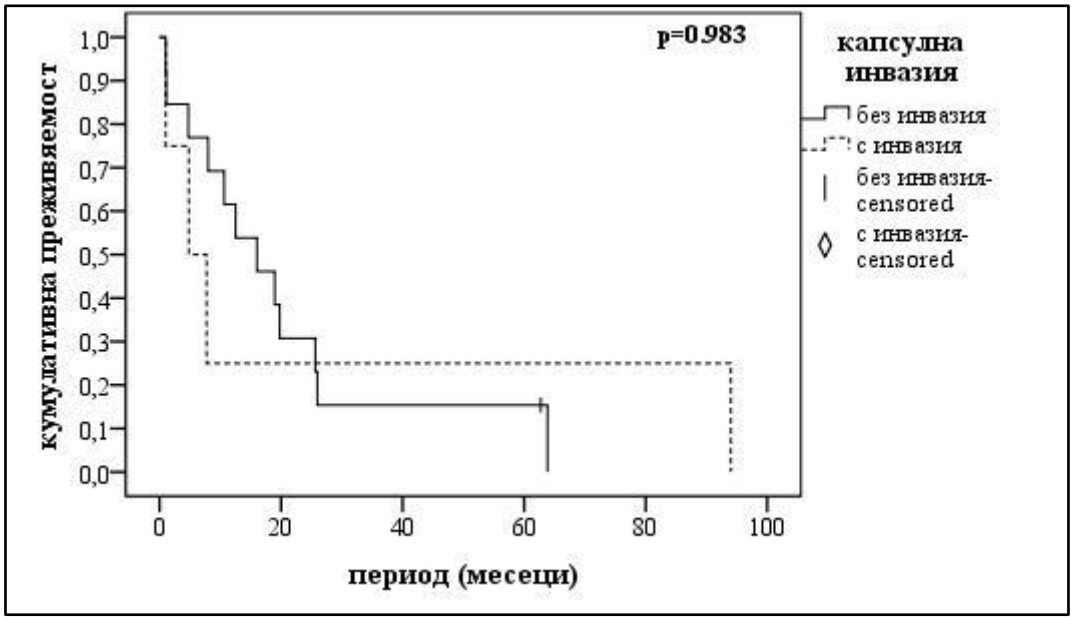
фиг.43 Криви на преживяемост при пациентите със синхронни НМ според инвазия в бъбречната вена

4.3.8.5.2 Според инвазия в капсулата на бъбрека

При анализ на пациентите в зависимост от инвазията в капсулата на бъбрека виждаме същото разпределение както и при бъбречната инвазия с преживели само 7.7% от тези без капсулна инвазия и 100% починали при пациентите с инвазия. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта между двете групи- $\chi^2(1)=0.001$; p=0.983. Кривите на преживяемост са показани на фиг.44, а медианната преживяемост в табл.65. Установяваме приблизително три пъти по-добра медианна преживяемост при пациентите без каспулна инвазия- 16.1 месеца срещу 4.8 месеца.

Табл.65 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ от бъбречен карцином според капсулната инвазия

капсулна инвазия	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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



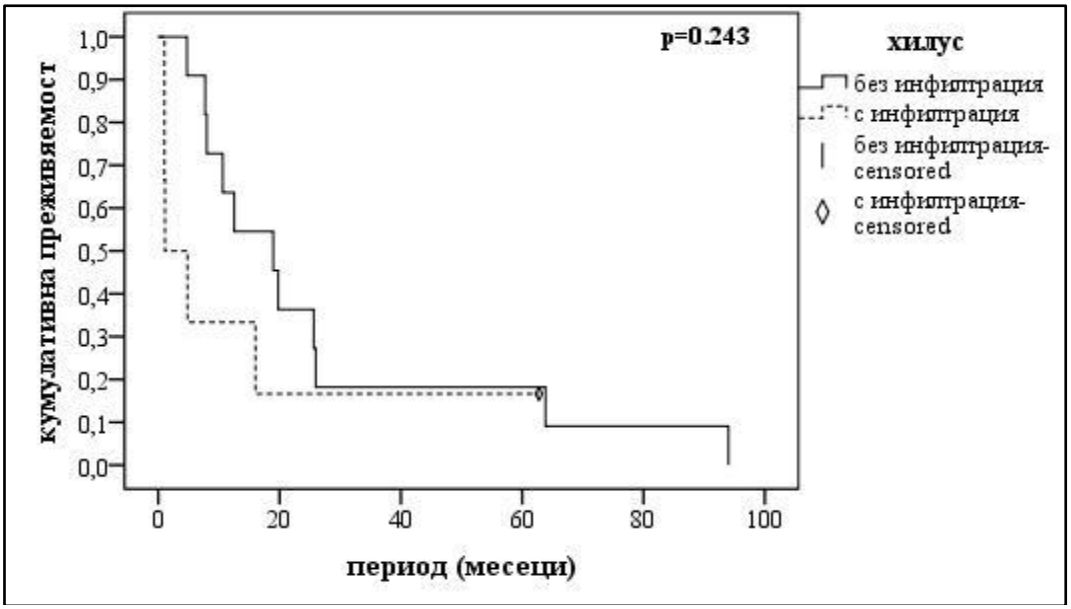
Фиг.44 Криви на преживямостта при пациенти със синхронни НМ при липса или наличие на капсулна инвазия

4.3.8.5.3 Според инфилтрация в хилуса на бъбрека

Друг фактор, според който сме анализирали преживяемостта е наличието на инфилтрация на тумора в хилуса на бъбрека. От представените в табл.66 данни се вижда, че 64.7% са без инфилтрация, като всички са починали към крайната дата на проследяване. От пациентите с инфилтрация в хилуса са преживели 1/6 през наблюдавания период. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при двете групи- $\chi^2(1)=1.361$; p=0.243. Кривите на преживяемост са показани на фиг.45, а медианната преживяемост в табл.66. Установяваме 17 пъти по-добра медианна преживяемост при пациентите без инфилтрация, като тази при наличието на инфилтрация е изключително лоша- 1.1 месеца.

Табл.66 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ според инвазия в хилуса

	починали	**преживели**		
хилус	n(%)	n(%)	**Me**	**95%ДИ**
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



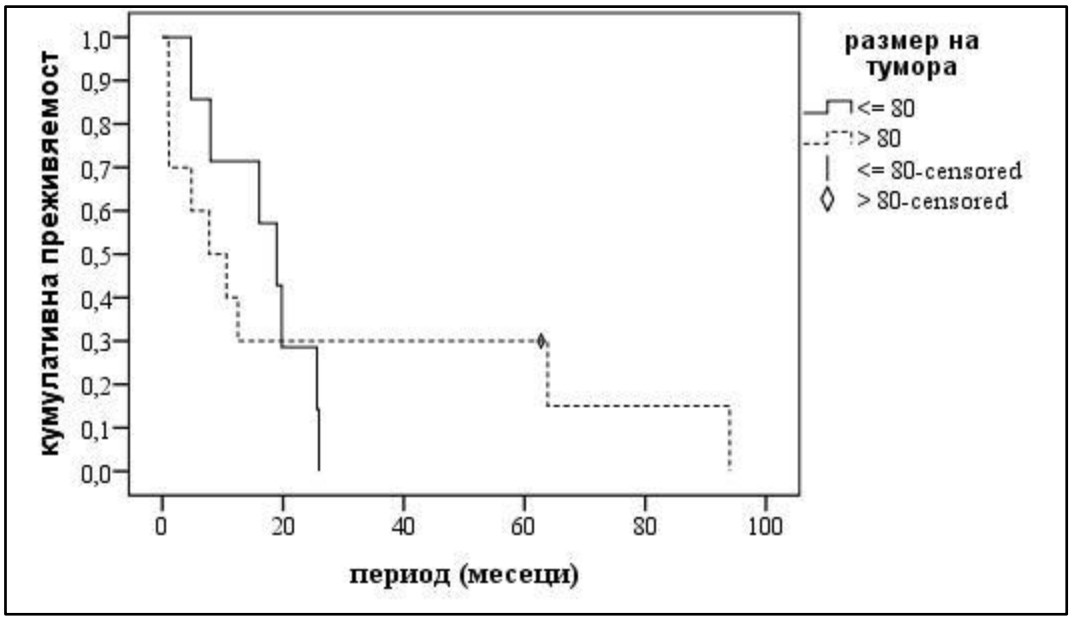
Фиг.45 Криви на преживямост при пациентите със синхронни НМ инфилтрацията в хилуса на бъбрека

4.3.8.5.4 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. От табл.67 се вижда, че 1/10 от тези с размер на бъбречния тумор над 80 мм/д са преживели през наблюдавания период, докато всички с размери по-малко или равно на 80мм/д са починали. Не се наблюдава статистическа разлика в преживяемостта при пациентите от двете групи - $\chi^2(1)=0.027$; p=0.870. Кривите на преживяемост са показани на фиг.46. Установихме, че медианната преживяемост (табл.67) при размер на тумора по-малък от 80мм/д е приблизително 2.5 пъти по-добра от тези над 80мм/д.

Табл.67 Разпределение изхода на пациентите със синхронни НМ според размера на бъбречния тумор

хилус	**починали** n(%)	**преживели** n(%)	**Me**	**95%ДИ**
≤ 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.46 Криви на преживямост при пациентите със синхронни НМ според размера на бъбречния тумор

4.3.9 Анализ на преживяемостта на първата, третата и петата година.

Разглеждайки данните от Табл.68 на общата преживяемост във времето при двете най-големи групи болни с НМ от белодробен карцином и НМ от бъбречен карцином установяваме, че към края на първата година 100% от белодробните НМ са преживели в сравнение с 62% преживели при бъбречните НМ. Към края на третата година виждаме спад на преживяемостта с 29% при бъбречните НМ и с 37% при белодробните НМ. Наблюдаваме едно задържане в преживяемостта в края на петата година при бъбречните НМ- спад само с 5%, докато при белодробните НМ се увеличава смъртността с 40% след третата година. Установяваме по-добра пет годишна преживяемост при пациентите с бъбречни НМ- 28% в сравнение с 23% при белодробните НМ.

Проследявайки преживяемостта на адреналектомираните пациенти с НМ с годините се вижда на Табл.68, че в края на първата година общата преживяемост е 80% (починали 8 пациенти и преживели-1). Към третата година е 50% (починали 19 и преживели -3), а към края на петата година-

29% (починали 26 и преживели-5). Медианната преживяемост за всички 40 пациенти е 36.47 месеца. Като сравним техните резултати с тези на пациентите с НМ, провели само химиотерапия виждаме, че въпреки 100% обща преживяемост в края на първата година имаме значителен спад към третата година- на 71% и на 18% към края на петата година. Установяваме разлика с 11% в преживяемостта между двете групи в края на петата година в полза за пациентите, на които е извършено оперативно лечение.

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 метахронни и синхронни НМ наблюдаваме значителна разлика от 38% още в края на първата година- 100% преживяемост за метахронните и 62% за синхронните НМ. Към края на третата година се увеличава смъртността с 46% при синхронните НМ и задържане на същия процент на преживяемост към края на петата година от 16%. При метахронните НМ установяваме по-плавно увеличаване на смъртността между първата и края на третата година- с 16% и с увеличаване до 43% между третата и петата година. Общата преживяемост в края на петата година при метахронните НМ е 41%, а при синхронните- 16%.

Табл.68. 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

4.4 Обобщени резултати на водещи школи, лекували пациенти с МТНЖ.

Табл.69 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 et al[47]	7(58.3)	3(25.0)	2(16.7)	150(90-206)	4.5(1.3-8.5)	-
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

4.5 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.71 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 метахронни 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.70. 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

ГЛАВА V Обсъждане

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 образувание 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% [18,19,20]. 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% [23-25]. 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 литературни източници най-честите злокачествени заболявания, които метастазират в надбъбречната жлеза са карциномът на бял дроб, бъбречен карцином, рак на гърдата, колоректален карцином, меланома малигнум, а по-рядко карцином на стомах, езофагус, жлъчен мехур, овариален карцином (Табл.1). Получените от нас данни потвърждават, че 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 пациенните 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 пациентие с НМ (Табл.71).

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 клинико-лабораторните показатели при МТНЖ са оскъдни, неспецифични, недостатъчно информативни дори и за ориентировъчна 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 показа 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-полюсово 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 дооперационна 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 [48,178] 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 наблюдваме 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. При тях пациентите с НМ от белодробен карцином имат медианна преживяемост от 39.2 месеца, а останалите случаи са единични с представена преживяемост в месеци за всеки един по отделно (Табл.42). 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 метахронни метастази. Повече са литературните източници, докладващи по-продължителна преживяемост при метахронните метастази от тези, които не намират статистическа зависимост при двете групи. Нашите анализи потвърждават тези на

повечето автори за по-добра медианна преживяемост при метахронните 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 метахронните, което потвърдихме чрез унивариантен анализ. Следователно метахронните НМ са прогностичен фактор за по-добра преживяемост. Строго дефинирахме понятието DFI при метахронните 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 [48,148]. Други дават същите резултати, но за DFI>12 месеца [46,188]. Ние откриваме статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите с DFI над и под 36 месеца при метахронните НМ ($p=0.005$) с медианна преживяемост съответно 114.6 месеца и 47.7 месеца. Следователно DFI>36месеца е прогностичен фактор за добра преживяемост със 7.61 пъти по-висок риск за смъртност при DFI≤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 доказа, 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 показа 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 разделихме оперираните за НМ пациенти на две групи:

1. с извършена ендоскопска ретроперитонеална адреналектомия чрез латерален достъп - 35%
2. всички останали пациенти обединихме под понятието отворена адреналектомия:
   - -конверсия от ендоскопска към отворена-15%
   - -чрез лапаротмия- 27.5%
   - -чрез лумботомия- 17,5%
   - -парциална резекция- 5%.

Анализите на данните от двете групи 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 доказа 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 – 49.1месеца 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). Резултатите ни се доближават и до твърденията и на някои автори [189], но други не поддържат тази теза, както стана ясно в обзора. От синхронните НМ са преживели 33.3%, а от метахронните – 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.

При НМ от бъбречен карцином всички пациенти са в III и IV стадий на първичното заболяване. Медианната преживяемост при пациентите в III стадий е значително по-добра- 18.9 месеца в сравнение с тази при IV- 7.8 месеца, но разликата не е статистически значима. Над 4/5 от пациентите и от двете групи са починали към края на проследявания период. По отношение на хистологията преобладават болните със светлоклетъчен вариант на бъбречно-клетъчния карцином, от които са преживели 1/4. Не

установяваме статистически значима разлика в преживяемостта между тях и НМ от папиларен произход.

По-голям е процентът на синхронните НМ от бъбречен карцином, при които медианната преживяемост е значително по-къса от тази при метахронните – 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 преживемост.

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 пациентитем 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 метахронните 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 астеноадинамичния 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 метахронните 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 метахронни 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 единични надбъбречни метастази. Сп.Хирургия. 2016. Vol.82:87-96.

Научни съобщения, свързани с дисертационния труд:

1. **Svetlana Shumarova1**, Damyan Petrov2, Konstantin Grozdev1, Anatoli Semkov3, Danail Petrov3, George Todorov1. Adrenalectomy for isolated metastases. 27-th Annual assembly of IMAB.

КНИГОПИС

1. Сельчук В.Ю., Баронин А.А., Филимонюк А.В. Первичные и метастатические опухоли надпочечников. Русский мед.журнал. 2005;Т., №13.-С.862-867.
2. Willis RV. The Spread of Tumors in the Human Body. 3rd ed. Butterworth: London.-1973.-P.l2
3. Lam K, Lo C. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf).2002; 56:95–101.
4. Калинин АП, Белошицкий МЕ, Богатырев ОП и соавт. Метастатические и редкие злокачественные опухоли надпочечников: особенности диагностики и хирургического лечения. //Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XV Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием (Рязань, 2005).-СЛ59-163
5. Мишнёв ОД, Щёголев АИ. Патологическая анатомия опухолей надпочечников. АМ.: РГМУ, 2005.-88с.
6. Сельчук В.Ю., Баронин А.А., Филимонюк А.В. Первичные и метастатические опухоли надпочечников //Русский мед.журнал.- 2005.-Т., №13.-С.862-867.
7. Щетинин ВВ, Колпинский ГИ, Зотов ЕА. Лучевая диагностика патологи надпочечников. //-М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.-184с.
8. Abrams HL, Spiro R, Goldstain N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases //Cancer-1950.-Vol.3.-P.74-85.
9. Hussain S, Belledgrun A, Seltzer SE et al. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: Predictive indices on computed tomography. Amer J.Roentgenol.1985; 144:61-65.
10. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. Endicrin.Rev.1995;l6:460-484.
11. Effesbo HB, Hansen G. Clinical impact of adrenal expansive lesions in bronquial carcinoma. Acta Radiol. 1993;37:343–7.
12. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, Regal A, Takita H. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. J Surg Oncol. 1990;44:32–4.
13. Ettinghausen S, Burt M. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1991;9:1462–6.
14. Burt M. Treatment of the solitary brain or adrenal metastasis in patients with non-small-cell lung cancer. In: Motta G, editor. Lung Cancer Frontier in Science and Treatment. Genova: Grafica LP, 1994:513–20.
15. Engelman RM, McNamara WL. Bronchiogenic carcinoma: a statistical review of 2 hundred and 34 autopsies. J Thorac Surg. 1954;27:227–237.
16. Kung AW, Pun KK, Lam K, Wang C, Leung CY. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. Cancer. 1990;65:177-9.
17. Bullock WK, Hirst AE Jr. Metastatic carcinoma of the adrenal. Am J Med Sci. 1953;226:521-4.
18. Marangos IP, kazaryan AM, Rosseland AR,,et al. Should we use laparoscopic adrenalectomy for metastases? Scandinavian multicenter study. J Surg Oncol. 2009;100(1):43-7.

19. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, and Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. Arch of Surg, vol.137,no8,pp.948-953,2002.
20. Lenert JT, Barnett Jr CC, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. Surgery 2001;130(6):1060–7.
21. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol 1994;151:1181-4.
22. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic and ablative approaches. Current Urology Reports. 2009;10(1):67-72.
23. Zeiger M, Thompson G, Duh Q et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009;1:1–20.
24. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000. 29:159–185.
25. Barzon L, Sonino N, Fallo F et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003;149:273–285.
26. Bendinelli C, Lucchi M, Buccianti P, et al. Adrenal masses in non small cell lung carcinoma patients: is there any role for laparoscopic procedures?J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009;8(3):119–124.
27. Einat S, Amir S, Marmor S, et al .Successful laparoscopic removal of solitary adrenal metastasis from ovarian carcinoma: a case repor**t.** Gynecol Oncol. 2002;85: 201–203.
28. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? Ann Thorac Surg. 1996;62(6):1614–1616.
29. Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM,Gill IS. Laparoscopic adrenalectomy for cancer Semin Surg Oncol. 1999;16 (4):293–306.
30. Collinson FJ, Lam TK, Bruijn WM, et al. Long-term survival and occasional regression of distant melanoma metastases after adrenal metastasectomy. Ann Surg Oncol. 2008;15(6):1741-1749.
31. Harrison J, Ali A, Bonomi P, Prinz R. The role of positron emission tomography in selecting patients with metastatic cancer for adrenalectomy. The Am Surg. 2000;66(5):432-437.
32. Kirsch AJ, Oz MC, Stoopler M, Ginsburg M, Steinglass K. Operative management of adrenal metastases from lung carcinoma.Urology 1993; 42: 716-9.
33. Murakami S, Terakado M, Hashimoto T, et al. Adrenal metastasis from rectal cancer: report of a case. Surg Today.2003;33(2):126-130.
34. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Imaoka S, Koyama H. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy. Int J Surg. 1994; **79(2)**:124-9.
35. Lo CY, van Heerden JA, Soreide CS, et al. Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. Br J Surg. 1995; 83(4):528-31.
36. Plawner J. Results of surgical treatment of kidney cancer with solitary metastasis to contralateral adrenal. Urology. 1991; 37(3): 233-6.

37. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. Surgery. 1991; 109(2): 127-31.
38. Fujita K, Kameyama S, Kawamura M. Surgically removed adrenal metastasis from cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 1988;31(2): 141-3.
39. Watatani M, Ooshima M, Wada T, et al. Adrenal metastasis from carcinoma of the colon and rectum: a report of three cases. Surg Today 1993; 23(5): 444-8.
40. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: Frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. Surgery.1998;124(6):1115–22.
41. Castillo OA, Vitagliano G, Kerkebe M, et al. Adult urology. Laparoscopic Adrenalectomy for suspected metastasis of adrenal glands: our experience. Urology. 2007;69(4):637-641.
42. Glenn JA, Kiernan CM, Yen TWF, et al. Management of suspected adrenal metastases at 2 academic medical centers. Am J Surg. 2016;211(4):664-70.
43. Ma X, Li H, Zhang X,et al. Modified anatomical retroperitoneoscopic adrenalectomy for adrenal metastatic tumor: technique and survival analysis. Surg endosc. 2013;27(3):992-999.
44. Hwang ECh, Hwang I, Jung S, et al. Prognostic factors for recurrence-free and overall survival after adrenalectomy for metastatic cazrcinoma: a retrospective cohort pilot study. BMC Urol.2014;14:41.
45. Muth A, Persson F, Jansson S,Johanson V, Ahlman H,Wangberg B.Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis.Eur J Surg Oncol. 2010;36:699-704.
46. Paunovic I,Zivaljevic V, Diklic A, Tausanovic K, Stojanic R, Sipetic S. Prognostic parameters after surgery for adrenal metastases: a single institution experience.Acta Chir Belg.2014;114:198-202.
47. Pascual Piedrola JI, Rincon Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, Barba Abad J, Romero Vargans L, Rosell Costa D.Laparoscopic adrenalectomy for metachronous metastasis. Experience in 12 cases. Actas urol esp.2010; 34(2):201-205.
48. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatement of clinically isolated adrenal metastasis. Cancer 1998;82:389-94.
49. Zheng QY, Zhang GH, Zhang Y, Guo YL. Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases. Oncology Letters. 2012; 3(4):917-920.
50. Adler JT, Mack E, Chen H. Isolated adrenal mass in patients with a history of cancer: Remember pheochromocytoma. Ann Surg Oncol. 2007;14:2358-62.
51. Sebag F, Calzolari F, Hardig J et al. Isolated adrenal metastasis: the role of laparoscopic surgery. World J Sur*g.* 2006;30:888-92.
52. Gryn A, Peyronnet B, Manunta A, Beauval JB, Bounasr E et al. Patient selection for laparoscopic excision of adrenal metastases: A multicenter cohort study. Int J Surg. 2015;24(PtA):75-80.
53. Moinzadeh A, Gill IS.Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. J Urol .2005;173(2):519-25.

54. Romero Arenas MA, Sui D, Grubbs EG, Lee JE, Perrier ND. Adrenal metastasectomy is safe in selected patients. Worl J Surg. 2014;38(6):1336-42.
55. Batawil N. Papillary Thyroid Cancer with Bilateral Adrenal Metastases. Thyroid. 2013;23(12):1651-4.
56. Zaidi SS, Lakhani VT, Fadare O, Khabele D. Adrenal gland metastasis is an unusual manifestation of endometrial cancer. Case Rep Surg. 2013;428456.
57. Martin JT, Alkhoury F, Helton S, et al. Metastatic adenocarcinoma within a functional adrenal adenoma: a case report. Cases J. 2009;2(2):7965.
58. Abdel-Raheem M, Potti A, Becker WK, et al. Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma .Am J Clin Oncol. 2002;25(l):81- 83.
59. Karanikiotis C, Tentes A., Markakidis S, Vafiadis K. Large bilateral adrenal metastases in non-small cell lung cancer. World J of Surg Oncol.2004;37(2):87.
60. Gittens JR, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical management of metastatic disese to the adrenal gland. Semin Oncol.2008;35:172-6.
61. Bretcha-Boix P, Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Hoyuela- Alonso C, Marco-Molina C. Surgical treatment of lung cancer with adrenal metastasis. Lung Cancer.2000;27(2):101–105.
62. Yamada AH, Sherrod AE, Boswell W, Skinner DG. Massive retroperitoneal hemorrhage from adrenal gland metastasis. Urology. 1992;40(1):59–62.
63. Hiroi N, Yanagisawa R, Yoshida-Hiroi M,et al. Retroperitoneal hemorrhage due to bilateral adrenal metastases from lung adenocarcinoma. J Endocrinol Invest.2006;29(6):551-554.
64. Crisci A, Cartei G, De Antoni P, et al. Surgical management of isolated bilateral adrenal metastases from colon carcinoma causing adrenal insufficiency.Urol Int. 2001;67(1):113-116.
65. Mor F, Lahav M, Kipper E, Wysenbeek AJ. Addison's disease due to metastases to the adrenal glands.Postgrad Med J. 1985;61(717):637- 639.
66. Bausewein C, Kuhnbach R, Haberland B. Adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal metastases-a rare treatable cause for recurrent nausea and vomiting in metastatic breast cancer. Onkologie 2006;29:203–205.
67. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG, Hoffman AR. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. Cancer. 1984;54(3):552-557.
68. Kasperlik-Zaluska A, Czarnocka B, Jeske W,et al. Autoimmune adrenal insufficiency: Addison's disease versus idiopathic isolated secondary adrenal insufficiency.Endocrine Abstracts. 2009;20(P13).
69. Carey RW, Harris N, Kliman B. Addison's disease secondary to limphomatouse infiltration of the adrenal glands. Recovery of adrenocortical function after chemotherapy. Cancer.1987;59(6):1087-1090.
70. Zagkotsis GD, Malindretos PM, Markou MP, et al. Adrenal insufficiency as the presenting feature in a patient with lung cancer. J Emerg Med. 2014;46(3):91-92.
71. Utreras C, Diaz RE, Ascui R, Caro R, Veliz J, Wohllk N. Addisonian crisis caused by metastatic lung cancer. Report of one case. Rev Med Chil. 2011;139(9):1196-1200.

72. Faulhaber GA, Borges FK, Ascoli AM, Seligman R, Furlanetto TW. Adrenal failure due to adrenal metastasis of lung cancer: a case report. Case Rep Oncol Med. 2011;2011:326815.
73. Mohammad K, Sadikot RT. Adrenal insufficiency as a presenting manifestation of nonsmall cell lung cancer. South Med J. 2009;102(6):665-667.
74. Yokosuka K, Kawashima T, Okada N, Wakabayashi T, Kawashima S, Kuroda T, Nishi Y, et al. Impaired consciousness caused by a metastatic adrenal tumor of pulmonary adenocarcinoma. Intern Med. 2008;47(2):109- 112.
75. Sirachainan E, Kalemkerian GP. Unusual presentations of lung cancer: Case 2. Adrenal insufficiency as the initial manifestation of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20(23):4598-4600.
76. Hsu CW, Ho CL, Sheu WH, Harn HJ, Chao TY. Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal glands: report of a case and literature review. Ann Hematol. 1999;78(3):151- 154.
77. Efremidis SC, Harsoulis F, Douma S, Zafiriadou E, Zamboulis C, Kouri A. Adrenal insufficiency with enlarged adrenals. Abdom Imaging. 1996;21(2):168-171.
78. Dobnig H, Silly H, Ohlinger W, Neubauer M, Leb G, Krejs GJ. Successful treatment of primary adrenal insufficiency due to malignant non-Hodgkin's lymphoma. Clin Investig. 1992;70(10):938-941
79. Iqbal MS, Hardman J. Addisonian crisis secondary to bilateral adrenal metastases in rectal carcinoma: report of a rare case and literature review. J Gastrointest Cancer. 2013;44(2):225-227.
80. Shah KK, Anderson RJ. Acute secondary adrenal insufficiency as the presenting manifestation of small-cell lung carcinoma. BMJ Case Rep. 2014;14.
81. Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B, Reincke M. Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. Eur J Endocrinol. 2000;143(1):91-97.
82. Cedermark BJ, Sjoberg HE. Adrenal activity in patients with advanced carcinomas. Surg Gynecol Obstet. 1981;152(4):461-465.
83. Van der Pompe G, Antoni MH, Heijnen CJ. Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. Psychoneuroendocrinology. 1996;21(4):361-374.
84. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med. 1995;332(20):1351-62.
85. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentalomas in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000;(85):637–644.
86. Islam A, Nwariaku FE. Adrenal metastases and rare adrenal tumors. In: Hubbard JGH et al. Endocrine surgery.2009;13:427-438.
87. Lenders JW, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA. 2002;287(11): 1427–34
88. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther Mm, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-

Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med. 1999;340(24):1872–9.
89. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. Eur J Endocrinol. 2006;154(3):409–17.
90. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med.2007;356(6):601–610.
91. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. Radiographics. 2001;21:995-1012.
92. Goldman SM, Coelho RD, Freire Filho Ede O, Abdala N, Szejnfeld D, Fraria J, et al. Imaging procedures in adrenal pathology. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48:592-611
93. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. Radiology. 1991;179:415-8
94. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. Radiology. 1996;200:737-42.
95. Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. Imaging techniques for adrenal lesion characterization. Radiol Clin North Am. 2008;46 (1):65–78.
96. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. Am J Roentgenol.2010;194(6):1450–60.
97. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. AJR Am J Roentgenol.1998;170:747–752.
98. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002;222:629–633.
99. Szolar DH, Kammerhuber F. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? Radiology 1997;202: 517–2.
100. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: Assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. Radiology. 1998; 207:369–375.
101. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: Mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. Radiology. 2005;234:479–485.
102. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: Multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. Radiology 2006;**238**:578–585.
103. Leibovitch, I., Raviv, G., Mor, Y., Nativ, O. and Goldwasser B. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Urology.1995; **46:**316.
104. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int. 2002; **89:** 517.

105. Ito A, Satoh M, Ohyama C, et al: Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: significance of adrenalectomy. Int J Urol.2002; **9:** 125.
106. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma:outcome and indication for adrenalectomy. J Urol.2004;171(6):2155-9.
107. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 1998;**171**:201–204.
108. Cook DM. Adrenal mass. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:829–852.
109. Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP. Adrenalmasses: CTcharacterization with histogram analysis method. Radiology.2003;228(3):735–742.
110. Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR. CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. Am J Roentgenol. 2006;187(1):191–196.
111. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004;25:309–340.
112. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, et al. Surgical management of adrenal metastases. Langenbecks Arch Surg 2012;397:179–194.
113. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, et al. The clinical impact of 18F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. J Nucl Med. 2002;43:492–499.
114. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. Am J Roentgenol. 2002;179(3):559–568.
115. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. Am J Roentgenol.2004;183 (1):215–219.
116. Mitchell DG, Crovello M, Metteucci T,et al. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. Radiology. 1992;185(2):345–51.
117. Korobkin M, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology. 1995;197(2):411–8.
118. Krestin GP, Friedmann G, Fischbach R, et al. Evaluation of adrenal masses in oncologic patients: dynamic contrast-enhanced MR vs. CT. J Comput Assist Tomogr. 1991;15(1):104–10.
119. Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. Am J Roentgenol. 1999;173(1):15–22.
120. Semelka RC, et al. Evaluation of adrenal masses with gadolinium enhancement and fat-suppressed MR imaging. J Magn Reson Imaging. 1993;3(2):337–43.
121. Outwater EK, Mitchell DG. Differentiation of adrenal masses with chemical shift MR imaging. Radiology 1994;193:877–878.
122. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD et al. Distinction between benign and malignant adrenal masses: Value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *AJR* Am J Roentgenol 1995;165:579–583.

123. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA et al. Echoplanar MR imaging for characterization of adrenal masses in patients with malignant neoplasms: Preliminary evaluation of calculated T2 relaxation values. *AJR Am J* Roentgeno*l* 1995;164:911–915.
124. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: A prospective study. Nucl Med Commun 2006;**27**:583–587.
125. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum R. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. Radiology. 1996;200:749–52
126. Krebs TL, Wagner BJ. MR imaging of the adrenal gland: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1998;18(6):1425–40.
127. McNicholas MM, et al. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. AJR Am J Roentgenol. 1995;165(6):1453–9.
128. Kindelberger DW, Cibas ES. Evaluating metastatic carcinoma to the adrenal: utility of fine needle aspiration cytology. Pathol Case Rev 2005;10:257–262.
129. Welch TJ, Sheedy PF, Stephens DH, et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of 10 year experience. Radiology. 1994; 193:341–344.
130. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med 2003;138:424–429.
131. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: A decade of experience. Arch Surg 2009;144:465–470.
132. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, et al.: Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. Surgery 2007;142:497–502;
133. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, et al. High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: Accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. Tumouri 2007;93:269–274.
134. de Agustin P, Lypez-Rнos F, Alberti N, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: A ten-year experience. Diagn Cytopathol.1999; 21: 92-97.
135. Silverman SG, Mueller PR, Pinkney LP, et al. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. Radiology.1993;187: 715-718.
136. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. J Comput Assist Tomogr.1995;19: 434-439.
137. Hussain S. Gantry angulation in CT-guided percutaneous adrenal biopsy. AJR Am J Roentgenol. 1996;166:537–539.
138. Sarela AI, Murphy L, Coit DG, Cordon KCP. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. Ann Surg Oncol. 2003;10:1191-1196.
139. Lee JE, Evans DB, Sherman SI, Gagel RF. Evaluation of the incidental adrenal mass [letter].Am J Med 1997;103:249–250.
140. Schwartz LH, Panicek DM, Doyle MV, et al. Comparison of two algorithms and their associated charges when evaluating adrenal masses in patients with malignancies. AJR 1997;168:1575–1578.

141. Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, et al. Review of functional anatomical imaging in oncology. Nucl Med Commun 2012;33:349–361.
142. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology—a major advance. Clin Radiol. 2005;60:1143–1155
143. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics 2004;24:523–543.
144. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, et al. Positron-emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies. J Cancer Res Clin Oncol 2000;126:549–559.
145. Basu S, Shet T, Awasare S. Bilateral adrenal metastases and metastatic subcutaneous deposit in the chest wall from osteosarcoma of the mandible utility of 18F-FDG-PET. J Nucl Med. 2009;12(1):51-54.
146. Gopalan D, Griffiths D, Townsend C, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in clinical oncology: The referrer's perspectiv. Nucl Med Commun. 2002;23:1041-1046.
147. Inoue T, Oriuchi N, Tomiyoshi K, et al. A shifting landscape: What will be next FDG in PET oncology? Ann Nucl Med. 2002;16(1):1- 9.
148. Kobayashi E, Kawai A, Seki K, et al. Bilateral adrenal gland metastases from malignant fibrous histiocytoma: value of F18-FDG PET-CT For diagnosis of occult metastases.Ann Nucl Med. 2006;20(10):695-698.
149. Maisey M, Bailey L. Is PET the future of nuclear medicine? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(7):1045-1050.
150. Eary JF, Krohn KA. Positron emission tomography: imagion tumor Response. Eur J Nucl Med. 2000;27,(12):1737-1739.
151. Hara T, Inagaki K, Kosaka N, et al. Sensitive detection of mediastenal lymph node metastasis of lung cancer with ΠC-choline PET. J Nucl Med. 2000. 41(9):1507-1513.
152. Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, et el. Accuracy of image fusion of normal upper abdomin visualized whith PET/CT. Eur J Nucl Med Mol. Imaging.2003;30(4):597-602.
153. Phelps ME. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med. 2000;41(4):661-681.
154. Strauss LG, Conti PS. The application of PET in clinical oncology. J Nucl Med. 1991;32:623–648.
155. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2001;83:310–315.
156. Tharantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithm in whole-body applications . J Nucl Med. 2003;44(5):756-769.
157. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am J Roentgenol.1997;168(5):1357–1360.
158. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Radiology.2008;249(3):756–775.

159. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. Radiographics.2007;27(3):755–767.
160. Gupta NC, Graeber GM, Tamim WJ, Rogers JS, Irisari L, Bishop HA. Clinical utility of PET-FDG imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. Clin Lung Cancer.2001;3(1):59–64.
161. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. J Nucl Med.2006;47(1):32–37.
162. Lin EC, Helgans R. Adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome demonstrated by FDG positron emission tomographic imaging. Clin Nucl Med 2002;27:516–517
163. Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, et al. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. Ann Nucl Med 2003;17:403–406.
164. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: Form and function. Radiology 2007;242:360–385.
165. Metser U, Miller E, Lerman H, Even-Sapir E. Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT: Characterization and incidence. AJR Am J Roentgenol 2007;189:1203–1210.
166. Culverwell AD, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. False-positive uptake on 2-[(1)(8)F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging.Clin Radiol 2011;66:366–382.
167. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artifacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. Eur J Nucl Med. 1999;26:1363–1378.
168. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith J. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. Radiographics. 2003;23:315–340.
169. Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. J Nucl Med. 2001;42:1795–1799.
170. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2- fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. Eur J Nucl Med. 2001;28(3):351-358.
171. Avril N, Rose CA, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol. 2000;l8(1):9-16.
172. Avril N, Scheidhauer K, Kuhn W, et al. PET in clinical oncology. Eds H J Wieler, R. E. Coleman.-Germany.2000;355-371.
173. Tucker R, Coel M, Ko J, et al. Impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on patient management: first year's experience in a clinical center. J Clin Oncol; 2001;19(9):2504-2508.
174. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg. 2001;71:981-5.
175. Gill IS. The case for laparoscopic adrenalectomy. J Urol. 2001;166:429-36.
176. Chen B, Zhou M, Cappelli MC, Wolf JS Jr. Port site, retroperitoneal and intra-abdominal recurrence after laparoscopic adrenalectomy for apparently isolated metastasis. J Urol. 2002;168:2528-9.

177. Strong VE, D'Angelica M, Tang L, et al. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. Ann Surg Oncol. 2007;14:3392–3400.
178. Zerrweck C, Caiazzo R, Clerquin B, et al. Renal origin and size are independent predictors of survival after surgery for adrenal metastasis. Ann Surg Oncol. 2012;19(11):3621-6.
179. Paul CA, Virgo KS, Wade TP, Audisio RA, Johnson FE. Adrenalectomy for isolated adrenal metastases from nonadrenal cancer. Int J Oncol 2000;17:181-7.
180. Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. World J Surg 2012;36:1400–5.
181. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. Surgery 2013;154:1215–22; discussion 22–23.
182. Simutis G, Lengvenis G, Beisa V, Strupas K. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy for adrenal metastases. Int J Of Endocrin. 2014;7.
183. Akihiro I, Makoto S, Chikara O, et al. Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: Significance of adrenalectomy. Inter J of Urology. 2002;9(3):125.
184. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital .Clin Endocrinol. 2002;56(1):95-101.
185. Weithofer P, Schott W, Bosse A, et al. Renal cell carcinoma: unusual late metastases 14 and 23 years after transplantation. Dtsch Med. Wochenschr.2009;l34(34):1674-1676.
186. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas.The J of Urology.2000; 163(2):398-407.
187. Cuesta Alcala JA, Caballero Martinez MC, Ripa Saldias L, et al. Therapeutic approach in adrenal melanoma. Review of the literature. Arch Esp Urol. 2001;54(7):685-690.
188. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. Ann Surg Oncol. 2013;20:3491–3496.
189. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:(1):136–140.
190. Kawai H, Tozawa K, Yasui T, et al. Laparoscopic Adrenalectomy for Solitary Adrenal Metastasis From Lung Cancer. JSLS. 2014.18(3).
191. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. The Lancet. 2008; 371(9612):569–578.
192. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2004;90:1704–1706.

193. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007;22:881–886.
194. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. Br J Cancer. 2007;97:1266–1270.
195. Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. J Clin Pathol. 2007;60:705–708.
196. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. Ann Surg. 2007;246:1047–1051.
197. Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. Nutr Cancer. 2006;55:78–85.
198. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. Proc Nutr Soc. 2008;67:257–262.
199. Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. J Surg Oncol 1990;43:123–4.
200. Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, et al. Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients. Cancer 1990;66:457–62.
201. Karolyi P. Do adrenal metastases from lung cancer develop by lyphogenous or hematogenous route? J Surg Oncol 1990;43:154-6.
202. Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. Ann Thorac Surg.1998;65:331-335.
203. Meyer KK. Direct lymphatic connections from the lower lobes of the lung to the abdomen. J Thorac Surg 1958;35:726–33.
204. Riquet , Le Pimpec Barthes F, Souilamas R, Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. Ann Thorac Surg. 2002;73(3):898-9.
205. De Perrot M, Licker M, Robert JH, Spiliopoulos A. Long-term survival after surgical resections of bronchogenic carcinoma and adrenal metastasis. Ann Thorac Surg.1999;68:1084–1085.
206. Pfannschmidt J, Schlolaut B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. Lung Canc. 2005.49(2):203-7.
207. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Isolated adrenal metastasis from non-small-cell lung carcinoma. The Ann of Throrac Surg. 2011;92:1788-1793.
208. Itou S, Imai T, Usami N, et al. Surgical treatment for adrenal metastasis from lung cancer. Kyobu Geka. 2006;59(1):47–52.

209. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991;9:1618–26.
210. Soffen EM, Solin LJ, Rubenstein JH, Hanks GE. Palliative radiotherapy for symptomatic adrenal metastases. Cancer.1990;65:1318–20.
211. Short S, Chaturvedi A, Leslie MD. Palliation of symptomatic adrenal gland metastases by radiotherapy. Clin Oncol 1996; 8:387–2.
212. Miyaji N, Miki T, Itoh Y, et al. Radiotherapy for adrenal gland metastasis from lung cancer: report of three cases. Radiation Med 1999;17:71– 4.
213. Lucchia M, Dinia P , Ambrogia MC , et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. Cardio-thoracic surgery. 2005;27(5):753-756.
214. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small cell lung cancer: a systemic review and pooled analysis. J Clin Oncol 2008;26:1142-7.
215. Kozlowski J: Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer: contralateral kidney and other sites. Urol Clin North Am 21.1994;601-624.
216. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol. 2000;163: 437–41.
217. Li GR, Soulie M, Escourrou G, Plante P, Pontonnierb F. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. Br J Urol.1996; 78: 826–8.
218. Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? J. Urol.1986; 135:453–5.
219. Shalev M, Cipolla B, Guille F, Staerman F, Lobel B. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? J Urol 1995;153:1415-7.
220. Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. 2006;97(3):505-8.
221. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K**.** Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. J Urol. 1982;127: 1092–53
222. Lemmers M, Ward K., Hatch T and Stenzel P. Renal adenocarcinoma with solitary metastasis to the contralateral adrenal gland report of **2** cases and review of the literature. J. in **104** patients &d eitended followup. J Urol.1990;144: 852**.**
223. Winter P, Miersh WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. J Urol. 1990; 144: 842–4
224. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101:297_/301
225. Dekernion JB: Renal tumors, in Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD (Eds): *Campbell's Urology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 1294–1338.
226. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol. 1994; 151: 1181–4.

227. Kletscher BA, Quian J, Bostwick G, Blute ML, Zincke H. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. J Urol 1996;155:1844–184.
228. Gill IS, McClennan BL, Kerbl K et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: Predictive value of computerized tomography. J Urol. 1994;152:1082–5.
229. Kardar AH, Arafa M, Al Suhaibani H et al. Feasibility of adrenalectomy with radical nephrectomy. Urology 1998;52:35–75.
230. Motzer RJ, Rini BI, BukowskiRM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006;295:2516–2524.
231. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol.2006;24:16–24.
232. Kessler OJ, Mukamel E, Weinstein R et al. Metachronous renal cell carcinoma metastasis to the contralateral adrenal gland. Urology.1998;51:539–543.
233. Lau WK, Zincke H, Lohse CM, et al. Contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma: Treatment, outcome and a review. BJU Int 2003;91:775–779.
234. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. Urology 1997;49: 28–31.
235. Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, et al. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. Eur Urol. 1999;35:272-6.
236. Moudouni SM, En-Nia I, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Solitary contralateral adrenal metastasis after nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Int 2002;68:295-8.
237. De Sio M, Autorino R, Di Lorenzo G, et al. Adreanlectomy: Defining its role in the surgical treatment of renal cell carcinoma. 2003;71:361-367.
238. von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Gröne HJ, Walthers EM. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? Eur Urol 1999; 36: 303–308.
239. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. Urology 2002;60: 998-1002.
240. Akslen LA, Heuch I, Hartveit F. Metastatic patterns in autopsy cases of cutaneous melanoma. Invasion Metastasis. 1988;8:193–204.
241. Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J, (eds). Cutaneous Melanoma. St Louis: Quality Medical Publishing, 2003:325–72.
242. Mittendorf EA, Lim SJ, Schacherer CW, Lucci A, Cormier JN, Mansfield PF, Gershenwald JE, Ross MI, Lee JE. Melanoma adrenal metastasis: natural history and surgical management. Am J Surg. 2008;195(3):363–368.
243. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, Stern SL, Morton DL. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. Ann Surg Oncol.1999; 6(7):633–639.

244. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol 2001; 8:658–62.
245. Coit DG. Role of surgery for metastatic malignant melanoma: a review. Semin Surg Oncol 1993; 9:239–45.
246. Morton DL, Mozillo N, Thompson JF, et al. An international, randomized phase III trial of bacillus Calmette-Guerrin (BCG) plus allogenic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. J Clin Oncol 2007; 25:8508
247. Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, et al. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. World J Surg 2001; 25:750–8.
248. Lejeune FJ, Lienard D, Sales F, et al. Surgical management of distant melanoma metastases. Semin Surg Oncol 1992; 8:381–91.
249. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, et al. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Arch Surg 1996; 131:975–9; 979–80.
250. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 1983;51: 863–77.
251. Momoi H, Shimahara Y, Terajima H, et al.: Management of adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. Surg Today 2002;32:1035–1041.
252. Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? 2007;96(1)**:32-36.**
253. Sakamoto Y, Kubota K, MoriM, et al. Surgical management for adrenal gland metastasis of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterolog. 1999; 46:1036–1041.
254. Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, et al. Treatment of adrenal metastases after hepatic resection of a hepatocellular carcinoma. Dig Surg. 2001;18:294–297 .
255. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamazaki S, Kishi K. Surgical treatment of adrenal metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 1989;19:62–66.
256. Castroagudin JF, Gonzalez-Quintela A, Martinez J, Tome S, Forteza J, Varo E. Bilateral adrenal metastases from hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Hepatogastroenterology. 2002; 49:249–251.
257. Rousselet JM, Sebbag H, Henry L, Paliard P, Partensky C. Métastases surrénaliennes des carcinomes hépatocellulaires. Options thérapeutiques. Chirurgie. 1998;123:280–286.
258. Taniai N, Egami K, Wada M, Tajiri T, Onda M. Adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma (HCC): report of 3 cases. Hepatogastroenterology. 1999; 46:2523**–**2528.
259. Goletti O, De Negri F, Pucciarelli M, et al. Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis. Radiology.1992;183:785–786.
260. Shibata T, Kubo S, Tabuchi T, et al. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma originating in the caudate lobe. Hepatogastroenterology 2000;47:824–827.

261. Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy Surg Clin North Am. 2004;84(3):755-774.
262. Shen WT, Sturgeon C, Duh QY. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors. J Surg Oncol. 2005;89(3):186-192.
263. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 2001;127(3):143-155.
264. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal carcinoma and metastases. Curr Opin Urol. 2006;16(2):47-53
265. Tullavardhana T. Laparoscopic adrenalectomy: Surgical technique. WJOLS. 2010;3(2):91-97.
266. Wang DS, Terashi T. Laparoscopic adrenalectomy. Urol Clin North Am 2008;35(3):351-63.
267. Chelouche D , Sagie B, Keidar A. Laparoscopic adrenalectomy, indications, technique, complications and follow-up. IMAJ. 2003; (5):101-04.
268. Mellon J, Sethi A, Sundaram C. Laparoscopic adrenalectomy: Surgical techniques. Urol 2008;(24):583-89.
269. Todorov G. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. The 3-trocar surgical technic. Khirurgiia (Sofiia). 1997;50(2):25-7
270. Todorov G, Velev G, Koichev A, Gribnev P. Retroperitoneal Endoscopic Adrenalectomy for Solitary Metastatic Lesions. SurgEndosc.2012;26:S53–S140; S75
271. Гроздев К. Съвременни миниинвазивни техники в лапароскопската хирургия-предимства и недостатъци. Дисерт.труд. 2016;
272. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomydresults of 560 procedures in 520 patients. Surgery. 2006;140:943-948. Discussion 948-950.
273. Valeri A, Bergamini C, Tozzi F, et al. A multi-center study on the surgical management of metastatic disease to adrenal glands. J Surg Oncol. 2011;103:400–405.
274. Prinze R: A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies. Arch Surg. 1995; 130:489–492.
275. Smith C, Weber C, Amerson J: Laparoscopic adrenalectomy: a new gold standard. World J Surg 1999;23:389–396.
276. Todorov G, Lukanova T. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy vs conventional adrenalectomy in treatment of benign adrenal lesions- comparative analysis. Acta chir Iugosl. 2007;54(2):45-8.
277. Todorov G, Grozdev K, Koychev A. Single access retroperitoneal adrenalectomy. Khirurgiia (Sofiia). 2013;(4):51-5.
278. Ariyan C, StrongVE. The current status of laparoscopic adrenalectomy. Advances in Surgery. 2007;44:133–153.
279. Mazzaglia PJ, Vezeridis MP. Laparoscopic adrenalectomy: balancing the operative indications with the technical advances. J of Surg Oncol. 2010;101(8): 739– 744.
280. Li QY, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma:retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. J Endourol. 2010;24:1441–5.

281. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol. 2005;174:442–5; discussion 445.
282. Kang WH, Kim BS, Choi YB. Comparison of laparoscopic transperitoneal versus retroperitoneal adrenalectomy. J Korean Soc Endosc Laparosc Surg. 2010;13:22–25.
283. Lee ChR, Walz MK, Park S, et al. A Comparative Study of the Transperitoneal and Posterior Retroperitoneal Approaches for Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Tumors. 2012;19(8):2629-2634.
284. Suzuki K, Kageyama S, Hirano Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a randomized, background matches analysis. J Urol. 2001;166:437–43.
285. Kuehl H, Stattaus J, Forsting M, Antoch G. Transhepatic CT-guided radiofrequency ablation of adrenal metastases from hepatocellular carcinoma. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2008;31(6):1210–1214.
286. Carrafiello G, Lagana D, Recaldini C, et al. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases: preliminary results at a single institution with a single device. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008;31(4):762–767.
287. Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation-preliminary results. Radiology. 2004; 231(1):225–230.
288. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. Cancer. 2003; 97(3), 554–560.
289. Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al.What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? J Surg Oncol. 2007;96(1): 32–36.
290. Hsieh MH, Lin ZY, Huang CJ, Shih MC, Chuang WL. Management of bilateral adrenal metastases from hepatocellular carcinoma: a case report. Kaohsiung J Med Sci. 2005;21(8):371–376.
291. Maki DD, Haskal ZJ, Matthies A et al. Percutaneous ethanol ablation of an adrenal tumor. AJR. 2000;174:1031–1032.
292. Soejima T, Hirota S, Hishikawa Y et al. Radiation therapy for adrenal metastases. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1997;57(12):801–804.
293. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J et al.Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol.2005;35(2):61–67.
294. Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, et al.Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. Radiother. Oncol 2008 87(3):418–424.
295. Jang JW, Kay CS, You CR et al.Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2009;74(2):412–418.
296. Chawla S, Chen Y, Katz AW et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. Int J Rad Onc Biol Phys. 2009;75(1):71–75.

297. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. Cancer 2008; 112:650–658.
298. Milano MT,KatzAW, Schell MC, et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treatedwith curative-intent stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1057–1065.
299. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205–216.
300. Ahmed KA**,** Barney BM, Macdonald OK, Miller RC, Garces YI, Laack NN, Haddock MG, Foote RL, Olivier KR. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of adrenal metastases. 2013;36(5):509-513.
301. Oshiro Y, Takeda Y, Hirano S, et al. Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer. Am J Clin Oncol. 2011;34(3):249-53.
302. Torok J, Wegner RE, Burton SA, et al. Stereotactic body radiation therapy for adrenal metastases: a retrospective review of a noninvasive therapeutic strategy. Future Oncol. 2011;7(1):145-151.
303. Ippolito E, D'Angelitto RM, Fiore M, Molfese E, Trodella Lucio, Ramella Sara. SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases. Rep Pract Oncol radiother. 2015;20(6):484-490.
304. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012;150(2):251–63.
305. Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sunexposed melanomas. Nat Genet 2015;47(9):996–1002.
306. Jovanovic B, Krockel D, Linden D, Nilsson B, Egyhazi S, Hansson J. Lack of cytoplasmic ERK activation is an independent adverse prognostic factor in primary cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 2008;128(11):2696–704.
307. Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(8):3041–6.
308. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. Nature 2010;467(7315):596–9.
309. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(9): 809–19.
310. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014;15(3):323–32.
311. Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM. Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. N Engl J Med 2012;366(5):480–1.

312. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. J Clin Oncol 2012;30(19):2375–83.
313. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. Nature 2010;468(7326):968–72
314. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. Nature 2006;439(7074):358–62.
315. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367(2): 107–14.
316. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371(20):1867–76.
317. Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600 E Mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. J Clin Oncol. 2016;34(8):871–8.