

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

НА

Д-Р АНАТОЛИ ВАЛЕНТИНОВ СЕМКОВ

НА ТЕМА:

*„Хирургично поведение при пациенти с
недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДКБК) и
изолирани надбъбречни метастази”*

Научна Специалност: Гръдна хирургия, Шифър: 03.01.44

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

**ПРОФ. Д-Р ДАНАИЛ БОРИСОВ ПЕТРОВ, Д.М.Н., FETCS,
FEBTS**

2020

СОФИЯ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

СЗИ – Свободен от Заболяване Интервал

НДКБК – Недробноклетъчен Белодробен Карцином

КТ- Компютърна Томография

ПЕТ – Позитрон емисионна Томография

МРТ – Магнитно Резонансна Томография

ОА- Отворена Адреналектомия

ЛА-Лапароскопска Адреналектомия

РЕА- Ретроперитонеална Ендоскопска Адреналектомия

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	2
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	6
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	42
3.1. Цел.....	42
3.2. Задачи.....	42
IV МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	44
V РЕЗУЛТАТИ.....	51
VI ОБСЪЖДАНЕ.....	87
VII ЗАКЛЮЧЕНИЯ.....	94
VIII ПРИНОСИ.....	95
IX ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ.....	96
X БИБЛИОГРАФИЯ.....	98

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените новообразувания на белия дроб се числят към най-смъртоносните онкологични заболявания. Годишно белодробният карцином причинява смъртта на около 1.6 милиона души - повече, отколкото карциномите на гърдата, колона и простатната жлеза взети заедно [3]. Той е водеща по честота неоплазма при мъжете, като се наблюдава тенденцията за нарастване на честотата и при жените.

В Европа от белодробен карцином загиват ежедневно около 300 души. В САЩ годишната заболеваемост възлиза на около 170 000 души, а годишната смъртност на около 130 000 души [3].

Макар тютюнопушенето да представлява един от основните рискови фактори, заболяването се среща и сред непушачи - ежегодно в САЩ от белодробен карцином умират около 31 000 непушачи, което като численост се равнява на смъртните случаи от простатен карцином [3].

В България и ЕС също се наблюдава висока заболеваемост - според Eurostat заболеваемостта за ЕС е 54/100 000, а за България 49.8/100 000, а смъртността съответно - 49.6/100 000 за ЕС и 44.8/100 000 за България.

Според данните на Национален Раков Регистър през 2008г. в България са заболели общо 3996 души - 3341 мъже и 665 жени. Най-засегната е възрастовата група между 60 и 75 годишна възраст с тенденция за „подмладяване“ на заболяването.

При мъжете болестта заема първо място по честота сред онкологичните, а при жените към момента е на 7-мо място. За последните 20 години има трайна тенденция за повишаване на

честотата му. Починалите от белодробен карцином в България през 2008 са 3478 (44,6/ 100 000) - близо 2 пъти повече от следващото по смъртност онкологично заболяване - рак на стомаха [1].

Представените данни определят белодробния карцином като едно от най-значимите в социален и икономически аспект заболявания - както в България, така и в световен мащаб. Въпреки развитието на диагностичните методи и скрининговите програми, 43% от новооткритите случаи на белодробен карцином са в IV-ти клиничен стадий, а едва 6.1% са диагностицирани в ранния I-ви клиничен стадий [3].

В миналото далечните метастази са разглеждани като проява на напреднало заболяване, при което не е възможно радикално лечение. В последните години концепцията за мултимодално лечение при пациенти с НДКБК и изолирани метастази претърпява значителна динамика, като акцент се постави на възможността за хирургично лечение при селектирани пациенти.

Темата за радикално хирургично лечение при пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази е все още дискутабилна, като до момента попада във фокуса на сравнително малък брой ретроспективни проучвания върху малки групи пациенти.

Първото съобщение за хирургично лекуван пациент с НДКБК и изолирана надбъбречна метастаза е публикувано от колектива на Twomey et al. [4] и датира от 1982г.. Понастоящем прогностичните фактори, критериите за подбор на пациенти и мястото на различните хирургични техники са все още обект на множество дискусии.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1 КОНЦЕПЦИЯ ЗА ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

В недалечното минало онкологичните заболявания с наличие на метастазирание се считаха за съпроводени с лоша прогноза, а като стандарт в лечението им се приемаха химио- и лъчетерапията [5, 6]. С изключение на високочувствителните към химиотерапия хистологични видове, повечето солидни тумори в метастатичен стадий рядко се приемаха за лечими и обикновено терапевтичните мероприятия имаха палиативна цел.

Въпреки нарастващия интерес към олигометастазите, тяхната дефиниция все още не е съвсем изяснена. Според повечето проучвания за олигометастази се приемат тези метастази, които са ограничени както по брой (обикновено под 5), така и по локализация [7].

Към момента лечебната стратегия е повлияна от концепцията за олигометастазите, като в тези случаи е възможен агресивен подход с цел постигане на онкологична радикалност, включително методи за локален контрол - хирургична резекция, стереотактична радиотерапия, радиофреквентна аблация, криоаблация и други - самостоятелно или по-често в комбинация със системна химиотерапия [8–10].

Първоначално концепцията за олигометастазите е развита от Hellman and Weichselbaum [7] през 1995г. и се базира на схващането за каскаден характер на прогресията на онкологичните заболявания. Те развиват схващането за междинен стадий между локализираното и разпространеното заболяване, който може да бъде лечим, включително чрез локални терапевтични методи. Според това разбиране локалният контрол на олигометастазите може да доведе до по-добри резултати от системното лечение, по-добра преживяемост и по-дълъг свободен от заболяването интервал [11].

В практиката има различни примери за локален контрол на олигометастатично заболяване- резекция на чернодробни метастази при карцином на колона, резекция или радиохирургия при белодробни метастази от различен произход, резекция на изолирани надбъбречни метастази при белодробен карцином.

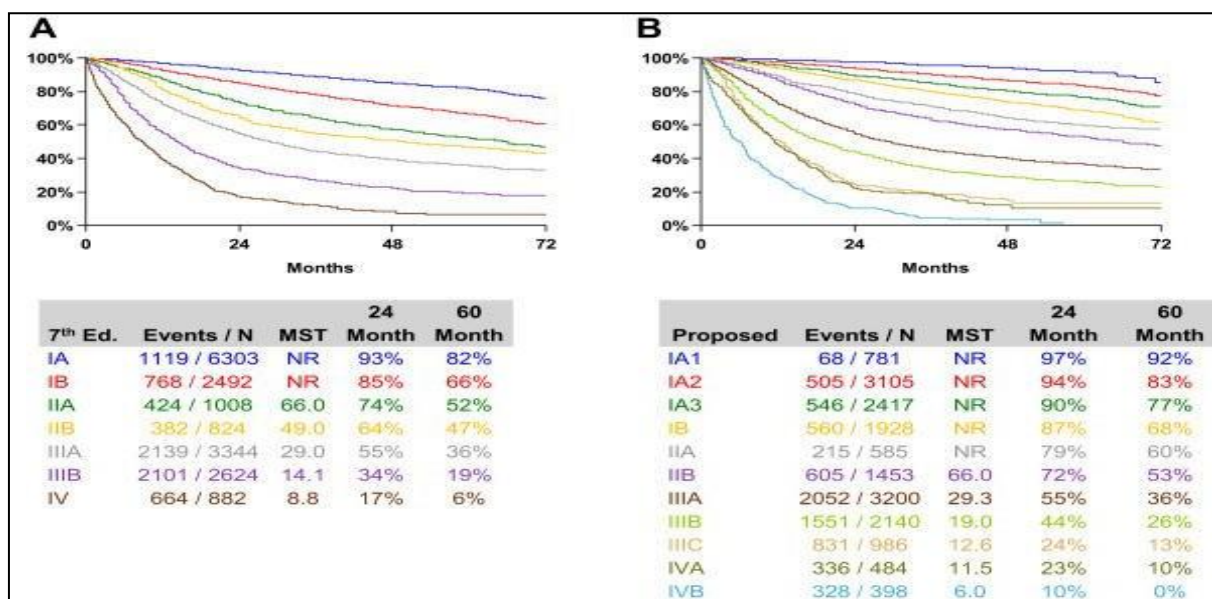
Въпреки че олигометастазите представляват междинен стадий в развитието на заболяването, който може да бъде повлиян чрез локален контрол, от патофизиологична гледна точка тяхното наличие предполага и вече съществуващи в макроорганизма микрометастази, неустановими чрез стандартните диагностични методи. По тази причина мултимодалната терапия, включваща и системна терапия, значително подобрява преживяемостта и свободния от заболяване интервал (СЗИ).

2.2 VIII. РЕВИЗИЯ НА TNM - КЛАСИФИКАЦИЯТА НА БЕЛОДРОБНИЯ КАРЦИНОМ И КОНЦЕПЦИЯ ЗА ОЛИГОМЕТАСТАЗИТЕ.

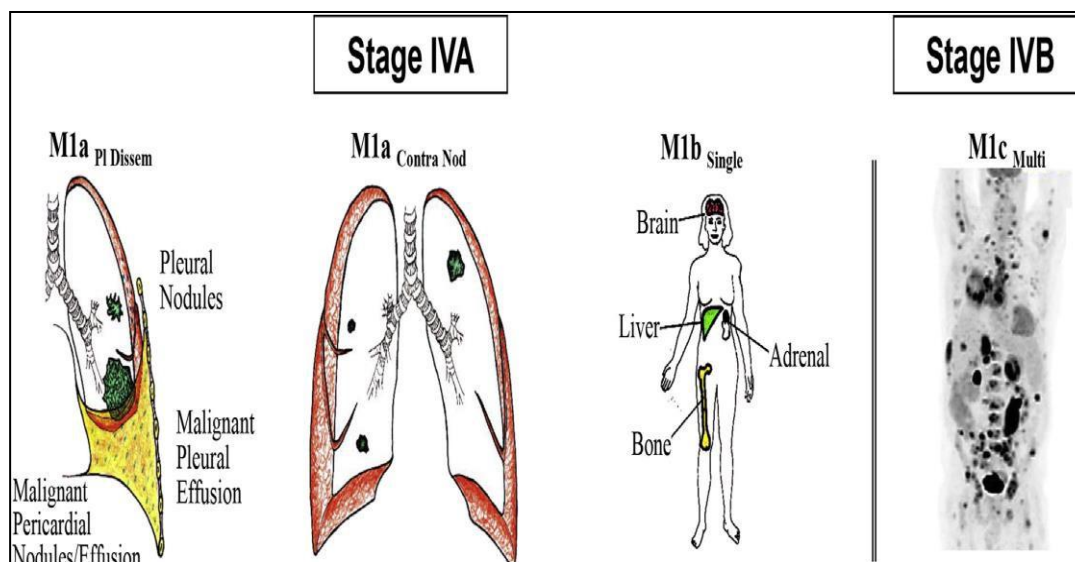
Адекватното стадиране при пациенти с белодробен карцином има определяща роля в прогнозата и терапевтичния подход. През 2016 г. IASLC (International Association for Study of Lung Cancer) публикува VIII- та ревизия на TNM класификацията, изработена на базата на анализ на 94 708 случая, предоставени от центрове в 16 държави.

Концепцията за олигометастазите заляга в тази ревизия, като пациентите с интраторакално метастазирание, солитарни екстраторакални метастази и множествени екстраторакални метастази (в един или повече органи) са обособени в отделни групи -

съответно M1A, M1B и M1C. Това обособяване, като отражение на концепцията отделните стадии да представляват отделни прогностични групи, се дължи на различната преживяемост и прогноза на болните (фиг.1). От своя страна, на база промените в M-критерия, IV-ти клиничен стадий също се разделя на IVA и IVB (фиг. 2).



Фигура 1. Преживяемост на пациентите в отделните стадии, според VII. и VIII. ревизия на TNM класификацията [12].



Фигура 2. Графично представяне на Стадий IV според VIII. ревизия на TNM класификацията на белодробния карцином [12].

2.3 КЛАСИФИКАЦИЯ НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ

Надбъбречните метастази могат да бъдат класифицирани според разположението им и времето им на поява спрямо диагностицирането на първичното огнище.

Според времето на изява надбъбречните метастази биват:

1. Синхронни - диагностицирани паралелно с първичното огнище.
2. Метахронни - диагностицирани след третиране на първичното огнище.

Според разположението си надбъбречните метастази могат да бъдат:

1. Ипсилатерални - разположени от същата страна спрямо първичното огнище.
2. Контралатерални - разположени от срещуположната страна.
3. Билатерални - засягащи и двете надбъбречни жлези.

2.4 ЧЕСТОТА НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ

Честотата на метастазите в надбъбречните жлези при пациенти с НДКБК се разглежда в няколко проучвания.

Според обзор, публикуван от Xin-Liang Gao и et al. през 2016г. [13] честотата им при аутопсионни серии възлиза на 17-57% от случаите с НДКБК [14, 15]. Надбъбречните метастази при НДКБК заемат четвърто място по честота, след мозъчните, костните и чернодробните [16].

Същевременно изолираните надбъбречни метастази без наличие на други дистантни промени са рядко явление. Честота им според различни автори варира в широк интервал - 1-18% [17-19]. Според Porte et al. [20], преди ерата на ПЕТ/КТ, тя е била едва 4-18%.

Не е изненада, че с прогресията на заболяването, се увеличава и честотата на надбъбречни метастази. Тази зависимост се потвърждава и от сериите на Matthews et al. и Finke et al. [21, 22], които докладват резултати от аутопсии на пациенти, починали в рамките на месец след радикална белодробна резекция по повод НДКБК, при което в 3%-7.6% се откриват надбъбречни метастази. В

други аутопсионни проучвания, надбъбречни метастази са открити при 25.2% и 43.00% от пациентите, починали от белодробен карцином [23, 24].

Около 60% от надбъбречните лезии, установени при първоначалното клинично стадиране на болни с НДКБК, са с бенигнен характер [19].

Според G. Karagkiouzis et al. [25] около 41% от новодиагностицираните пациенти с НДКБК се установяват във вече напредналия четвърти клиничен стадий на заболяването. Високата честота на други далечни метастази е причина тези пациенти да бъдат подложени на нехирургично лечение, като средната им преживяемост е едва 11 месеца [26].

2.5. ЧЕСТОТА НА ИПСИЛАТЕРАЛНИ И КОНТРАЛАТЕРАЛНИ НАДБЪБРЕЧНИ МЕТАСТАЗИ

Подчертаната избирателност на белодробния карцином да метастазира в надбъбречните жлези, заедно с наблюдаваната висока честота на ипсилатерални метастази [27, 28], особено в ранните локорегионални стадии на развитие на заболяването, води до формиране на хипотезата, че ранните ипсилатерални адренални метастази вероятно имат лимфогенен произход [29]. На базата на тази презумпция, солитарните ипсилатерални адренални метастази могат да бъдат разглеждани като форма на локорегионална прогресия на заболяването, което предполага добри резултати при по-агресивна лечебна стратегия [27].

За съжаление повечето доклади не правят отдиференциране в различни групи по отношение на страната на надбъбречната метастаза спрямо първичния белодробен тумор. Porte et al. [20] докладват по-висока честота на ипсилатерални – 72%, спрямо 28 % контралатерални лезии при пациенти с изолирани надбъбречни метастази.

Kocijancic et al. [30] съобщават за пациенти както с едностранни, така и с двустранни надбъбречни метастази и респективно за честота на ипсилатералните от около 50%. В това проучване контралатералните и билатералните метастази са докладвани заедно, затова не може да се направи акуратно сравнение между двете категории.

Интересна е зависимостта между честотата на ипсилатералните метастази и наличието на други дистантни промени. При наличие на изолирани надбъбречни метастази, честотата на ипсилатералните лезии е 50%, докато при наличие на други далечни метастази, тя спада до 25%.

При пациенти, първоначално оперирани по повод НДКБК в стадий I-IIIА, честотата на метакхронни ипсилатерални метастази е 63%, а в 37% метастазите са контралатерални или билатерални [22]. Същата зависимост разкриват и Porte et al. [20], където вероятността за други дистантни промени различна при групите с контралатерални и ипсилатерални надбъбречни метастази - съответно 62% и 20%.

Зависимостта на латералитета на надбъбречните метастази и наличието на системно разпространение на заболяването е доказана и чрез други големи аутопсионни серии. Според Karolyi et al. [24], когато надбъбречната метастаза е изолирана, вероятността тя да бъде ипсилатерална е 1.59 пъти по-голяма (61% vs. 39%, N=405, P<0.01). По- високата вероятност за ипсилатерално засягане се запазва при

наличие и на други далечни метастази, като изчезва при въвличане на 6 или повече органи [71].

В допълнение, двустранните надбъбречни метастази имат по- висока честота при въвличане на други органи - честотата им е 60% при ангажиране на 4 или повече органа и едва 5%, когато са установени промени в 2 органа [24]. Onuigbo et al.[31] установяват същата зависимост при 1000 аутопсии на пациенти с НДКБК - 61% честота на ипсилатералните метастази.

2.6 КОНЦЕПЦИЯ ЗА ЛОКОРЕГИОНАЛНИЯ ХАРАКТЕР НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ ПРИ НДКБК

За възприемане на локорегионалния и лимфогенен произход на надбъбречните метастази от НДКБК е нужно да бъдат идентифицирани анатомичните пътища за метастазиране между първичния тумор и надбъбречната жлеза.

С наличието на такива връзки се обяснява и по- честото ипсилатерално въвличане при изолираните надбъбречни метастази. От друга страна, трябва да се анализират резултатите при агресивно лечение на болни с ипсилатерални метастази, изхождайки от концепцията за техния локорегионален, а не системен характер - подобно на медиастиналните лимфни възли, където резултатите са по-добри в сравнение със системната хематогенна дисеминация.

Съществуват директни лимфни пътища, свързващи белият дроб с ductus thoracicus, както и с парааорталните абдоминални лимфни възли и тези около truncus coeliacus [32]. Такива връзки са доказани чрез аутопсионни проучвания върху миньори от въглищни

мини, където са открити антракотични депозити в ретроперитонеалните лимфни възли в 87% от случаите [33].

Ductus thoracicus е главният лимфен колектор от гръдния кош, получавайки лимфен дренаж и от коремните органи. Потокът на лимфата в него е еднопосочен - в краниална посока, поради наличието на клапи и гладни мускулни влакна. Теоретично при нарушение на това еднопосочно движение на лимфата, туморните клетки биха могли да се разпространят каудално и да достигнат надбъбречните жлези.

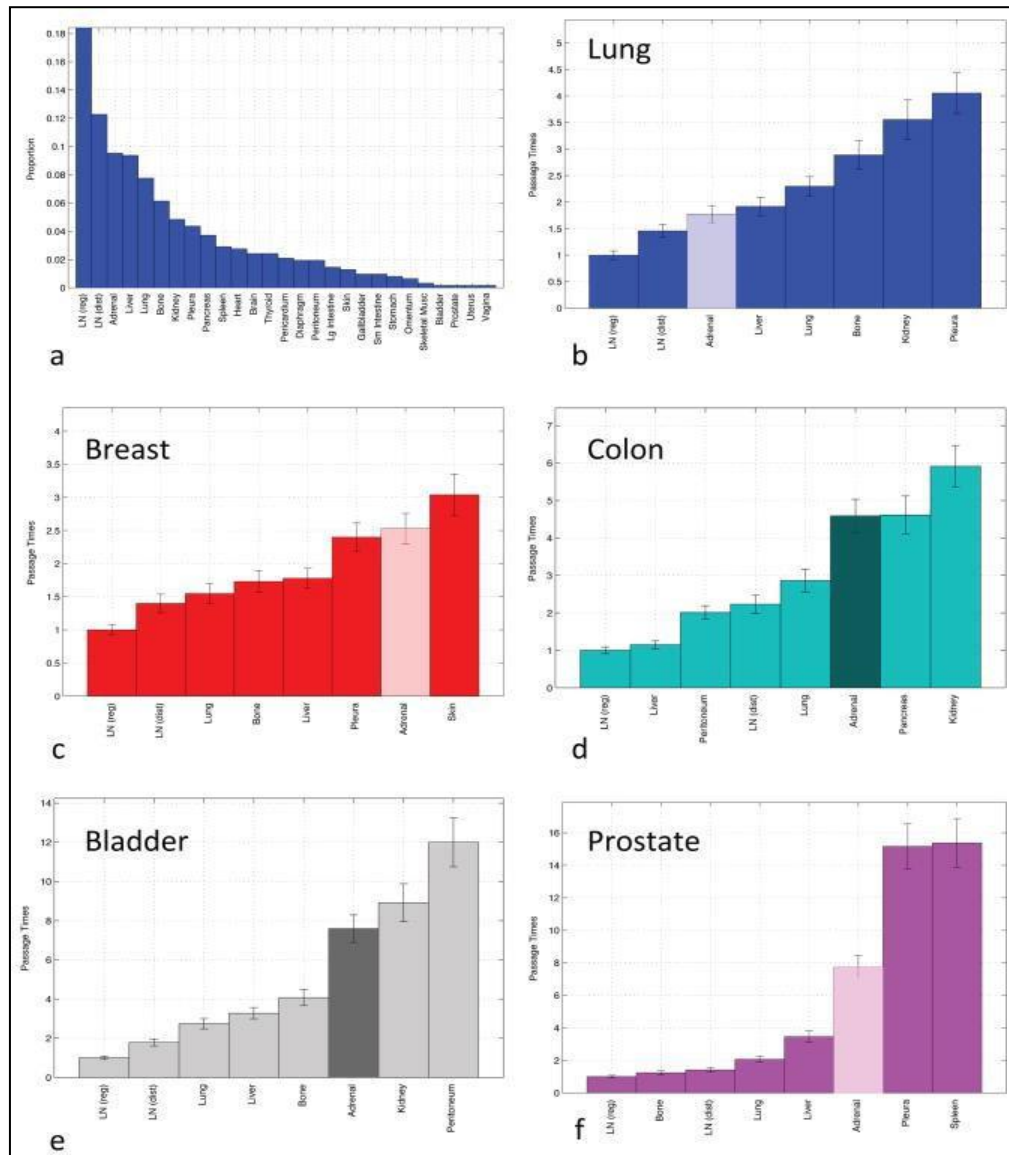
При изследване на дуктуса постмортем, Onuigbo et al. [31] установяват наличието на ракови клетки в 62%, като те са разположени предимно в областта на клапите, създавайки потенциален блокаж на еднопосочния поток на лимфата. Липсват проучвания на лимфопотока през дуктуса върху живи пациенти с карцином.

В подкрепа на тази теория Newton et al. [34] създават математически модел, представящ честотата на метастазиране на НДКБК в надбъбречните жлези, средното време за метастазиране на НДКБК в различни органи, както и средното време за поява на надбъбречни метастази от различни първични огнища (**фиг. 3**). Данните се базират на 3872 аутопсии на нелекувани болни с карцином.

Според авторите високата честота на надбъбречни метастази при белодробен карцином, както и хронологично ранната им поява, непосредствено след появата на метастази в локорегионални лимфни възли, говори в подкрепа на локорегионалния им характер. Сравнението с карцином на гърдата, колона, пикочния мехур и простатата, показват че първичните

карциноми на тези органи метастазират в надбъбречните жлези на значително по-късен етап.

Фигура 3. За: Честота на метастазите от белодробен карцином по



локализации; **3b**: Средно време за метастазиране в различните органи; **3c,d,e,f**: Средно време за поява на метастази в различни органи при първичен карцином на гърда, колон, пикочен мехур и простата [34].

2.7 КЛИНИЧНА ИЗЯВА И ДИАГНОСТИКА НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ

2.7.1 КЛИНИЧНА ИЗЯВА

Метастатичните надбъбречни лезии най-често (95%) са асимптомни [35]. В проучването на Lam et al. [36] само 20 (4.6%) от 464 пациенти с надбъбречни метастази от различен произход са имали симптоматика, а едва 5 от тях са проявили надбъбречна недостатъчност.

Най-често наблюдаваният симптом при големи формации е лумбалната болка, поради инфилтрация или ретроперитонеална хеморагия [36]. Zheng et al. [37] посочват общи симптоми - умора, изтощение, анемия, ниска температура при 16 от 47 пациента. При 8 пациента е имало подуване в долната част на гърба, а при 6 – артериална хипертония.

В това проучване 25% се наблюдава хронична надбъбречна недостатъчност - обикновено при двустранни метастази, когато повече от 95% от надбъбречната кора не функционира [38].

2.7.2 ДИАГНОСТИКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С НДКБК И ИЗОЛИРАНИ НАДБЪБРЕЧНИ МЕТАСТАЗИ

Диагностичният процес при възможно наличие на надбъбречни метастази включва различни образни и биопсични методи. В съображение влизат повечето методи от образната диагностика - Компютърна Томография (КТ), Позитрон-емисионна томография (ПЕТ), Магнитно-резонансна томография (МРТ), ултразвук, както и перкутанна биопсия за морфологична верификация на лезията.

Затрудненията в диагностиката идват от факта, че не всички надбъбречни лезии при онкоболни пациенти са метастатични.

За да се изгради терапевтично поведение при солитарна надбъбречна маса и операбилен НДКБК, първата стъпка е да се прецизира дали се касае за метастаза или аденом [39]. При настоящите възможности на съвременните технологии, като измерване на отмиването на контраста на КТ и МРТ, сравнително малка част от надбъбречните лезии остават без сигурна предоперативна диагностика [40]. Малкият процент надбъбречни лезии, които не могат да бъдат категорично уточнени след тези изследвания, изискват перкутанна биопсична верификация.

Подозрителни за метастатични са и лезиите, които демонстрират нарастване при серийни КТ скенирания. За съжаление определянето на доброкачествеността или злокачествеността на надбъбречната формация чрез серийни КТ в рамките на няколко месеца означава значително забавяне на лечението. Следователно наличието на едностранна надбъбречна маса при пациенти с иначе операбилен НДКБК не е противопоказание за радикалното му хирургично лечение, при липса на други дистантни промени и ранен локорегионален стадий.

Тънкоиглената аспирационна биопсия под ехографски контрол се счита за полезен инструмент при решаване на тези диагностични проблеми [41–43]. Това е сравнително безопасно и ефективно средство за постигане на окончателна диагноза при съмнителни случаи, но процедурата може да бъде недиагностична или сложна поради анатомични ограничения [44, 45]. Съобщава се, че пробите могат да бъдат недостатъчни и недиагностични в около 28% [46].

При недостатъчен материал от биопсията трябва да се има предвид повторната аспирация или хистологична верификация чрез адреналектомия и изготвяне на траен патоанатомичен препарат.

Welch et al. [47] анализират 277 случая на перкутанна биопсия и съобщават за положителна прогностична стойност от 99% при положителен резултат, но едва 80% при отрицателен.

Много проучвания възприемат размерите на адреналната маса на КТ като важен критерий за разграничаване на аденомите от метастази [48]. Като по-суспектни за метастатични се приемат лезиите с размер над 3 см.

В случаите на метакронни метастази, когато образните изследвания са извършени в периода на проследяване и ясно показват скорошната поява на надбъбречна маса, адреналектомията може да се извърши без хистологично потвърждение на метастазите.

ПЕТ има точност 92% - 100% при диагностика на надбъбречни маси [49, 50].

Същевременно не са редки както фалшиво-положителните, така и фалшиво-отрицателните резултати- най- често фалшиво-положителните резултати се дължат на феохромоцитомии и доброкачествени аденоми [51]. Sung et al. [52] съобщават за три случая на фалшиво положителни резултати от ПЕТ при пациенти с карцином на бял дроб и надбъбречни лезии .

2.8 МЯСТО НА ХИРУРГИЯТА В МУЛТИМОДАЛНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ БОЛНИ С НДКБК И ИЗОЛИРАНИ НАДБЪБРЕЧНИ МЕТАСТАЗИ

Първият публикуван доклад, представящ адреналектомия при метастази от белодробен карцином е този на Twomey et al. през 1982 г. [4]. Авторите представят два хирургично третирани случая на надбъбречни метастази от НДКБК със забележителна дългосрочна преживяемост съответно 6 и 12 години. По-късно излизат ретроспективни проучвания, отнасящи се до хирургичната резекция на надбъбречните метастази, като се правят опити за дефиниране на критериите за селекция и прогностичните фактори, а в по-късните от тях, се сравняват хирургичнията и консервативния подход. По-ранните публикации разглеждат отделни клинични случаи или малки серии - включващи 2-5 пациента, като постигане на дългосрочна преживяемост се докладва при малък брой от болните. Тези ранни доклади са последвани от по-големи серии.

Най-голямото мултицентрично ретроспективно проучване, касаещо хирургичното лечение на изолирани надбъбречни метастази от НДКБК, публикувано от Porte et al. [20] включва едва 43-ма пациенти. Авторите докладват средна преживяемост от 16.2 месеца и 4-годишна преживяемост при 11% от оперираните.

Mercier et al. [53] докладват серия от 23-ма пациенти, подложени на адреналектомия по повод на изолирани метастази от НДКБК, при което е постигната 5-годишна преживяемост при 23.3% от тях.

Единственото проспективно проучване, засягащо хирургичното лечение на изолирани надбъбречни метастази, включва само трима пациенти. Малкият брой на пациентите в това

проучване не позволява извеждането на генерални заключения относно лечебния подход при тези болни [54].

Beitler et al. [55] правят метаанализ на данните от 11 статии, включващи 60 пациенти със солитарни надбъбречни метастази, разделени в две групи. В първата група от 32-ма пациенти с белодробен карцином, при които са налични достатъчно данни, е регистрирана средна преживяемост от 24 месеца. Петгодишна преживяемост е отчетена при 33% от пациентите. Не са отчетени никакви фактори, повлияващи преживяемостта. Във втората група са разгледани 28 пациенти с надбъбречни метастази от различни първични огнища, като резултатите са по-неблагоприятни спрямо първата група.

През 2008г. Tanvetyanon et al. [56] представят обзор, включващ 114 хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази. Петгодишната преживяемост, съобщена от тях е около 25%.

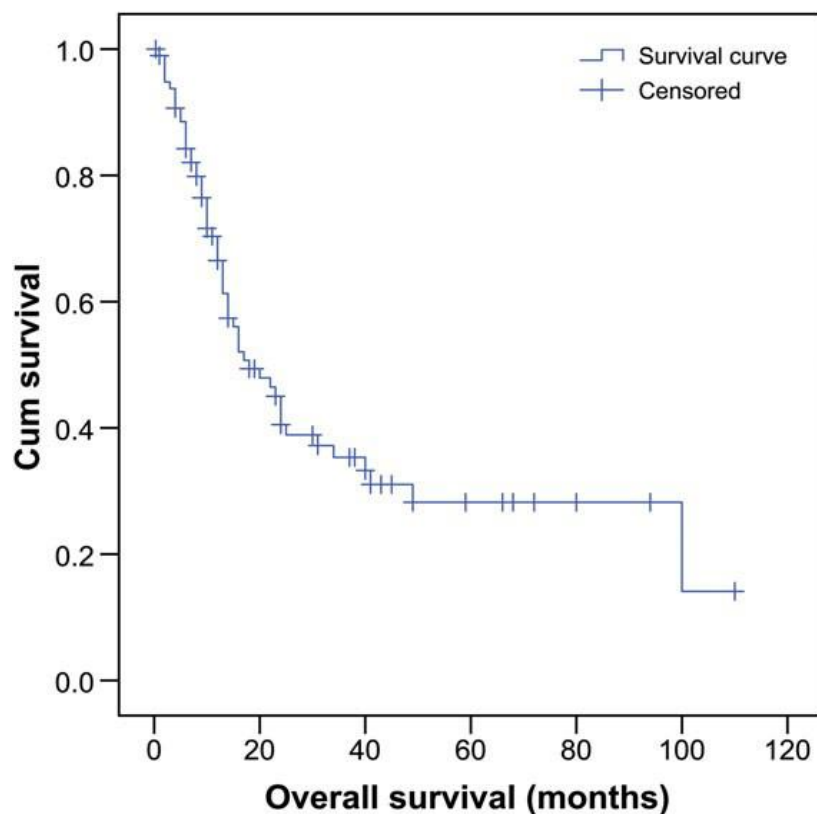
През 2016 Xin-Liang Gao et al. [13] публикуват метаанализ, включващ 13 проучвания, с цел да се разгледат резултатите и прогностичните фактори при хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази. В него са включени проспективни и ретроспективни проучвания, като анализираниите пациенти са с изолирани надбъбречни метастази, а първичното огнище е третирано чрез различен обем радикална хирургична резекция - сегментектомия, лобектомия или пулмонектомия, а надбъбречните метастази - чрез адреналектомия. Характеристиките на включените в метаанализа 13 проучвания са представени на **таблица 1.**

Таблица 1: Характеристики на включените в метаанализа на Xin-Liang Gao et al. [13].

№	Автор	Година	Период	Държава	Пациенти
1	Kawai[57]	2014	2010-2011	Япония	7
2	Chiaki[58]	2014	2002-2011	Япония	4
3	Bastian[59]	2011	1997-2009	Швейцария	4
4	Muth[60]	2010	1996-2007	Швеция	5
5	Shoji[61]	2010	2003-2006	Япония	3
6	Sebag[62]	2006	1994-2003	Франция	9
7	Mercies[53]	2005	2989-2003	Франция	23
8	Pfannschmidt [16]	2005	1997-2004	Германия	11
9	Lucchi[63]	2005	1993-2003	Италия	9
10	Porte[20]	1998	1988-1996	Франция	11
11	Bendinelli[44]	1998	1993-1997	Италия	4
12	Higashiyama [17]	2994	1980-1992	Япония	5
13	Reyes[64]	1990	1986-1990	САЩ	3

Средната преживяемост на болните в тези групи е **18 месеца** (95%CL, 11.7-24.3 месеца). Едногодишната преживяемост е 66.5%, двугодишната - 40.4%, а 5-годишната - 28.2% (**фиг. 4**).

Проучването на Reyes et al. [64] върху петима пациенти с надбъбречни метастази от НДКБК показва, че адреналектомията може да даде добри резултати при контрол на първичното огнище, особено ако адреналните метастази предизвикват симптоматика.



Фигура 4. Kaplan-Meier графика на средната преживяемост на пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, третирани хирургично [13].

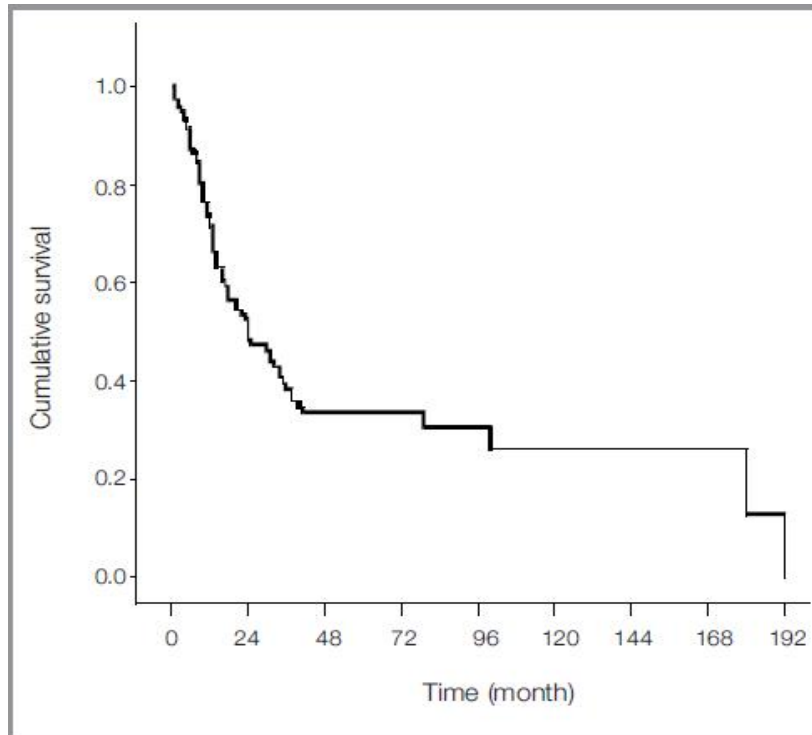
Twomey et al. [4] също демонстрират увеличаване на преживяемостта след адреналектомия при пациенти с изолирани метастази, паралелно с радикално лечение на първичното белодробно огнище. Следват и други доклади, показващи предимствата на този подход. Анализ на последващи проучвания демонстрира, че селектирани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, могат да бъдат подложени на оперативно лечение с добри резултати (таблица 2).

Средната преживяемост за представените пациенти, изчислена по метода на Kaplan-Meier е 24 месеца, а 1-,2-,3- и 5- годишната преживяемост са съответно 71.7%, 48.4%, 38.4%, 33.5% (фиг.5).

Таблица 2. Преживяемост след адреналектомия [4].

Abbreviations: NA: липсват данни; +: пациентите са все още живи

Водещ автор	Година на публикация	Брой Пациенти	Преживяемост след адrenaлектомия (месеци)	Средна преживяемост след Адrenaлектомия (месеци)
Porte HL[20]	1998	11	4,4,6,8,13,24,66+,10+,6,14,6+	6
Twomey[4]	1982	2	180,192	
Raviv[65]	1990	3	35,25,24	
Reyes[64]	1990	4	36+,48+,13,10	
Kirsch[66]	1993	1	24+	
Higashiyama[17]	1994	5	40+,24+,17,20,9	
Ayabe[67]	1995	3	108+,72+,20	
Lo[68]	1996	10	NA	13
Luketich[69]	1996	8	NA	31
Urschel[70]	1997	1	108+	
Wade[71]	1998	14	0.7,0.9,3,5,6,11,11,13,23+,25+,32,34,36,61+	18
Bandinelli[44]	1998	4	18,9,10+,8+	
Kim[51]	1998	17	NA	14
de Perrot[72]	1999	1	60+	
Porte HL[73]	2001	43	NA	11
Heniford [74]	1999	2	NA	
Bretcha-Boix[75]	2000	5	38,52+,58+,16+,8+	
Ambrogi[76]	2001	5	66+,116+,90+,30,18	
Hasan[77]	2002	1	13	
Mercier[53]	2005	23	7,41,100,16,110+,94+,6,11,2,16,5,2,9,30+,8,34,41+,16,10,13,14+,9+,0.3+	13.3
Pfannschmidt[16]	2005	11	72+,10,6,13,9+,10,12,31,40,31,9,18,9,14,80+,14,12,43+,	12.6
Lucchi[63]	2005	10	38,44+,37+	18
Muñoz[78]	2006	1	48+	
Itou[79]	2006	6	NA	24
Abdel-Raheem[80]	2002	1	10+	
Strong[81]	2007	39	NA	17
Sebag[62]	2006	9	68+,66+,24,24+,23,22,19+,1,1+	23
Unek[82]	-	3	24,51+,79	



Фигура 5. Преживяемост на докладваните пациенти (n=118) след резекция на солитарни надбъбречни метастази от НДКБК, изчислена с метода Kaplan-Meier [13].

Най-големите серии са публикувани в ретроспективното проучване на Porte et al. [73]. То обхваща 43 болни в периода 1987-1998г., лекувани в 8 центъра. Общата им средна преживяемост е 11 месеца, като трима от пациентите са преживели над 5 години. На тази база е направено заключението, че резекцията на изолирани надбъбречни метастази от резектабилен НДКБК може да подобри преживяемостта при такъв тип болни.

Друг обзор, обобщаващ докладваните резултати от 11 статии, включващи 60 пациенти, подложени на резекция по повод надбъбречни метастази, показва средна преживяемост от 12-34 месеца [55].

2.9 ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НДКБК И ИЗОЛИРАНИ НАДБЪБРЕЧНИ МЕТАСТАЗИ

2.9.1 ХИРУРГИЧНИ МЕТОДИ ЗА ТРЕТИРАНЕ НА ПЪРВИЧНОТО ОГНИЩЕ.

Най-често прилаганите белодробни резекции по отношение на първичното огнище са лобектомия, билобектомия и пулмонектомия, съпроводени със системна медиастинална лимфна дисекция [73].

Porte et al. [73] описват 11 хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, при което извършените белодробни резекции са 4 лобектомии, 3 билобектомии и 4 пулмонектомии. При 6 от пациентите със синхронни ипсилатерални надбъбречни метастази е използвана едноетапна техника с френотомия и адреналектомия. В тази група не се съобщава за периоперативна смъртност и ранни следоперативни усложнения. Един пациент загива 123 дни след белодробната резекция, поради гнойно-септично усложнение, което не се конкретизира [73].

Pedro Bretcha-Voix et al. [75] докладват 5 хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, като във всички случаи използваната техника е лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция. Не се съобщават следоперативни усложнения.

Unek et al. [82] публикуват серия от 5 пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, подложени на хирургично лечение, като са извършени 4 лобектомии и 1 пулмонектомия. Един от пациентите е с двустранни надбъбречни метастази - синхронна контралатерална и метахронна ипсилатерална.

Освен публикуваният от Unek et al. [82] клиничен случай, в литературата са описани едва още 8 случая на двустранна адреналектомия поради изолирани метастази от НДКБК (табл. 3.).

Таблица 3. Хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани метастази в двете надбъбречени жлези.

Водещ автор	Година	Брой пациенти	Първичен белодробен тумор	Вид метастаза	Адреналектомия	Преживяемост (месеци)	Статус
Reyes [64]	1990	1	Едрокл.	Синхронна	Двустранна Едноетапна	36	Жив
Urschel[70]	1997	1	Едрокл.	Метахронна	Двустранна Едноетапна	108	Жив
Heniford[74]	1999	1	NA	NA	Двустранна Едноетапна	NA	NA
Bretcha-Boix[75]	2000	1	Едрокл.	Синхронна	Двуетапна, интервал 15 м.	38	Починал
Bretcha-Boix[75]	2000	1	Адено-	Метахронна	Едноетапна Двустранна	8	Жив
Hasan[77]	2002	1	NA	NA	Едноетапна Двустранна	13	Починал
Lucchi[63]	2005	1	Адено-	Метахронна	Двуетапна, интервал 14 месеца	44	Жив
Muñoz[78]	2006	1	Адено-	Метахронна	Двустранна Едноетапна	48	Жив
Unek[82]		1		Метахронна	Двуетапна, интервал 24 месеца	79	Починал

Съкращения: NA: липсват данни; +: пациентите са все още живи

В описаният от Unek et al.[82] случай, две години след извършване на лява адреналектомия е извършена дясна, поради метакхронна изолирана метастаза. Постигната е преживяемост от 79 месеца. В периода между двете адреналектомии, болният е лекуван хирургично и с радиотерапия по повод на изолирана мозъчна метастаза.

От посочените в таблицата още 8 случая с двустранни адреналектомии, само при двама пациенти двустранните надбъбречни лезии са установени синхронно с белодробния карцином [64, 75]. При останалите 6 пациенти двустранните надбъбречни метастази са метакхронни [63, 70]. При шестима болни двустранната адреналектомия е извършена едноетапно. При един

пациент е извършена първоначално лява адреналектомия по повод изолирана метастаза от НДКБК, а 14 месеца по-късно и дясна. При другият пациент с двуетапна двустранна адреналектомия е извършена първо лява адреналектомия по повод на изолирана метастаза от НДКБК, но 15 месеца по-късно е установен рецидив в ложето на лявата надбъбречна жлеза и изолирана метастаза в десен надбъбрек, като двете лезии са оперирани едноетапно [75].

2.9.2 ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА АДРЕНАЛЕКТОМИЯ

Изборът на оперативен достъп за извършване на адреналектомия зависи от няколко фактора: размерите на метастазата, отношението ѝ към околните структури, опита на хирурга, общия статус на самия пациент и ресурса на лечебното заведение.

С развитието на минимално инвазивните техники, на преден план все повече излиза лапароскопската адреналектомия (ЛА), поради по-малката травматичност, по-краткия болничен престой, без това да е за сметка на онкологичната радикалност.

За пръв път лапароскопска адреналектомия е извършена и описана от Heniford et al. през 2007 [74].

Индикациите за конвенционална адреналектомия включват инвазия на бъбрек, черен дроб, вена кава, трудна от анатомична гледна точка дисекция и тясно работно пространство при лапароскопска техника.

Методите за адреналектомия са:

1. Конвенционален:

- Трансперитонеален - преден, среден, напречен, субкостален.
- Екстраперитонеален - страничен и заден.
- Трансплеврален и трансдиафрагмален.

2. Минимално инвазивен:

- Трансперитонеален.
- Екстраперитонеален - страничен и заден.

Thompson et al. [83] сравняват резултатите от конвенционална и лапароскопска адреналектомия по отношение на времето за престой, нуждата от обезболяване, късните усложнения, разходите и времето за възстановяване и връщане на пациентите към обичайната им активност. Лапароскопската адреналектомия показва предимства по всички тези критерии, с изключение на малко по-високата си цена.

Редица ретроспективни проучвания сравняват отворената адреналектомия (ОА) и лапароскопската адреналектомия (ЛА), като съпоставят и отделните видове ЛА. Извършването на ЛА при надбъбречни метастази е безопасна и без компромис с онкологичната радикалност, спрямо ОА. Голям брой доклади демонстрират безопасността и сходните онкологични резултати на ЛА в сравнение с ОА [62, 83–89]. Лапароскопската адреналектомия се асоциира с намалена постоперативна болка, по-къс болничен престой, по-бързо възстановяване на работоспособността и по-добри естетически резултати спрямо ОА [90–92].

Heniford et al. [74] съобщават за 12 пациенти, при които е извършена ЛА по повод на метастази. При един от тях извършена конверсия поради инвазия на долна празна вена. За сравнително краткия период на проследяване от около 8.3 месеца не е наблюдаван локален рецидив или метастази на мястото на портовете.

Strong et al. [81] описват 31 трансперитонеални ЛА и 63 случая с ОА за 11 годишен период. По-голямата част от пациентите (58%) са с НДКБК като първична локализация. Те съобщават за конвертиране към ОА при 4 пациенти (13%), като при трима от тях метастазата е била с размер над 7.5см. Няма разлика по отношение чистотата на резекционните линии - честотата на позитивни резекционни линии е 22% при ЛА и 29% при ОА. За цялата група средната преживяемост е 30 месеца, а 5-годишната е 31%. Според авторите 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 et al. [87] докладват подобни резултати по отношение на онкологичната радикалност - при 9 болни е извършена ЛА (53%) и при 8 (47%) - ОА. Няма значима разлика в оперативното време между двете групи (34-165мин за ЛА срещу 61-277мин за ОА; $p=0.14$). Размерът на метастазата при ЛА е по-малък (0.9-4.0см срещу 1.7-8.8см), но разликата не е статистически значима. Резекционните линии са негативни при всички пациенти. Не се съобщава за локални рецидиви.

Romero Arenas et al. [93] представят 55 пациенти с извършена ЛА, 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 ОА. Авторите не съобщават за разлика в средната преживяемост между ОА и ЛА (2.30 срещу 2.46 години; $p=0.4122$). Няма значима разлика по отношение на честотата на локални рецидиви (29% при ЛА срещу 11% при ОА; $p=0.07$). Съобщава се за усложнения при 18 пациенти (21%). Не е установена разлика в честотата на усложнения между ЛА (12.2%) и ОА (7.2%, $p=1.0$).

Голяма част от хирурзите предпочитат трансперитонеалния достъп, поради широкото пространство и лесното разграничаване на анатомичните структури [94]. Същевременно е доказано, че Ретроперитонеалната Ендоскопска Адrenalектомия (РЕА) има предимства пред останалите методи от гледна точка на директен достъп до жлезата, избягване на интраперитонеалните органи и адхезии от евентуални предходни оперативни интервенции, както и възможността да се извършват двустранни адrenalектомии без да е необходимо репозициониране на пациента [95–98].

Sarela et al. и Strong et al. [81, 88] докладват собствен опит с ендоскопска адреналектомия при 39 болни с изолирани метастази от НДКБК и сравняват преживяемостта на техните болни спрямо третираните по конвенционалния хирургичен метод – отворена адреналектомия. Те не отчитат значими разлики в преживяемостта при лапароскопска адреналектомия, спрямо отворената. Средната преживяемост на пациентите, включени в тяхното проучване, е 17 месеца. Авторите стигат до заключението, че лапароскопската адреналектомия по повод надбъбречни метастази е безопасна, с аналогични онкологични резултати в сравнение с конвенционалната, и предоставя предимствата на минимално-инвазивната хирургия.

Скорошни изследвания показват, че резултатите от РЕА са зависими от опита [99]. Според Walz et al. [100] пациентите със злокачествени тумори, с туморни с размер над 8см/д, със съпътстваща интраабдоминална патология и тежка форма на затлъстяване са противопоказани за РЕА. Прегледът на литературни източници показва, че една част от авторите са приели за горна граница размер на тумора 5-7см и BMI=35 като максимално допустими за извършване на РЕА [38, 96, 98, 99].

Yuh et al. [101] докладват пациент, при когото синхронно са извършени роботна лява горна лобектомия и лява адреналектомия с отлични резултати - следоперативен престой три дни, при липсващи следоперативни усложнения. Предоперативно е извършено стадиране на медиастиналните лимфни възли чрез медиастиноскопия.

2.10 СРАВНЕНИЕ НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ СЪС САМОСТОЯТЕЛНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИМИОТЕРАПИЯ.

Малък брой от съществуващите проучвания сравняват адреналектомията с консервативното лечение.

Luketich et al. [69] представят 14 пациенти със синхронни изолирани надбъбречни метастази от НДКБК на които е проведена Платина-базирана химиотерапия. При 8 от тях е извършена и адреналектомия. Средната преживяемост на пациентите с адреналектомия по-висока в сравнение с тази при пациентите, третирани само с химиотерапия (31 срещу 8.5 месеца).

Подобни резултати са докладвани в предходно проучване и от Higashiyama et al. [17]. Те представят 9 пациенти, при които след извършена радикална белодробна резекция по повод НДКБК е установена изолирана надбъбречна метастаза. При петима от тях е извършена адреналектомия и адювантна химио/лъчетерапия, докато при останалите четирима е приложена само химио/лъчетерапия. Средната преживяемост е значително по - висока в групата с адреналектомия, спрямо консервативно лекуваните - съответно 22 и 3.5 месеца. Значима разлика показва и СЗИ - средно 7.5 месеца след адреналектомия и 3.5 месеца при консервативно лекуваните. Авторите препоръчват и регионална лимфна дисекция при извършването на адреналектомия.

При проследяване на 37 пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази Raz et al. [102] сравняват резултатите от оперативното и неоперативното им лечение. Адреналектомия е извършена при 20 болни, а останалите са лекувани консервативно. Регистрирана е 5-годишна преживяемост значително по-висока при пациентите с адреналектомия (38 срещу 0% при лекуваните

консервативно). В хирургично лекуваната група не е провеждана адювантна терапия.

Друго ретроспективно проучване върху 8 пациенти с изолирани надбъбречни метастази показва средна обща преживяемост от 31 месеца при съчетание на хирургична резекция и химиотерапия, срещу 8.5 месеца при общо 8 пациенти, лекувани само чрез химиотерапия [69].

Според Unek et al. [82] резултатите от нехирургично лечение на пациенти с изолирани надбъбречни метастази от НДКБК демонстрират средна преживяемост от едва 6 и 8.5 месеца.

През 2013 г. Sastry et al. [103] публикуват обзор, като идентифицират общо 160 публикации, отнасящи се до сравнението между консервативното и хирургичното лечение при изолирани надбъбречни метастази от НДКБК. От тях като притежаващи достатъчна доказателствена стойност авторите определят само три публикации [17, 69, 102], (табл. 4).

Изводите на авторите са, че интерпретацията е затруднена и не може да се направи категорично заключение, тъй като проучванията са малко на брой, неконтролирани и нерадномизирани, а резултатите са повлияни от строгата селекция на болните [103].

Таблица 4. Резултати от приложението на хирургично и консервативно лечение при пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази

Автор	Група пациенти	Показател	Резултати	Коментари
Raz et al. [102] (2011) Ann.Thorac Surg, САЩ Ретроспективно кохортно проучване(ниво 4, добро)	37 пациенти с изолирани надбъбречни метастази от НДКБК 20 са претърпели резекция 17- неоперативни лечение. Максимален период на проследяване 16 години	5-годишна преживяемост	34% в групата на адреналектомия срещу 0% в нехирургичната. 83% за ипсилатерални тумори срещу 0% за контралатерални тумори(P = 0,003) 27% синхронни метастази срещу 41% метакронни метастази (P = 0.81)	Процесът на подбор беше непоследователен. Пациентите с адреналектомия са средно с 10 години по-млади. 50% от пациентите в групата с адреналектомия (и 70% в неоперираната група) са имали заболяване N2 или T4 - следователно, надбъбречните метастази не са истински изолирани.
Luketich и Burt(1996) [69]САЩ Ретроспективно кохортно проучване(ниво 4, добро)	14 пациенти с изолирани синхронни надбъбречни метастази от НДКБК 8 пациенти с неoadювантна химиотерапия, последвана от белодробна резекция и адреналектомия 5-годишно проследяване	Средна преживяемост	Средна преживяемост 8,5 месеца в групата само с химиотерапия срещу 31 месеца в групата с химиотерапия + хирургия. В хирургично резецираната група, тригодишната преживяемост е 38% Най-дългата преживяемост в групата е 61 месеца.	Малко проучване, без значими разлики в предоперативните характеристики. Авторите препоръчват резекция, след като се гарантирнейната радикалност, а надбъбречната лезия е изолирана и пациентът е в добро функционално състояние.
Higashiyama et al, [17](1994) Япония Ретроспективно кохортно проучване(ниво 4, добро)	9 пациенти с изолирани надбъбречни метастази от хирургично резециран рак на белия дроб 5 лекувани с адреналектомия, последвана от адювантна химио или лъчетерапия 4 лекувани с палиативна химио-лъчетерапия Максимално проследяване 40 месеца	преживяемост	Група с адреналектомия: 2/5 живи на 24 и 40 месец, съответно 3/5 са починали на 9, 17 и 20 месеци. Палиативна група: Всички са починали в рамките на 6 месеца	Всички пациенти от групата с палиативно лечение са имали СЗИ <7 месеца. Авторите заключават, че късият СЗИ вероятно се дължи на по-агресивно протичане на заболяването и лимфогенно метастазиране. Ето защо, те препоръчват СЗИ да бъде един от критериите за избор на пациенти за адреналектомия

2.11 ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НДКБК И ИЗОЛИРАНИ НАДБЪБРЕЧНИ МЕТАСТАЗИ.

Основните прогностични фактори, разгледани в литературата включват:

1. Време на поява на надбъбречната метастаза спрямо първичното огнище - синхронни и метакронни метастази;
2. Свободен от заболяването интервал при метакронните метастази;
3. Медиастинален нодален статус;
4. Разположение на надбъбречните метастази - ипсилатерални/контралатерални.

2.11.1 ВРЕМЕ НА ПОЯВА НА НАДБЪБРЕЧНАТА МЕТАСТАЗА И СВОБОДЕН ОТ ЗАБОЛЯВАНЕ ИНТЕРВАЛ

Pfannschmidt et al. [16] анализират резултатите при 11 хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изилорани надбъбречни метастази. Средната преживяемост по техни данни е по-висока в групата с метакронни метастази, отколкото при синхронните (30.9 срещу 10.3 месеца), определяйки като метакронни метастазите, появяващи се шест или повече месеца след белодробната резекция.

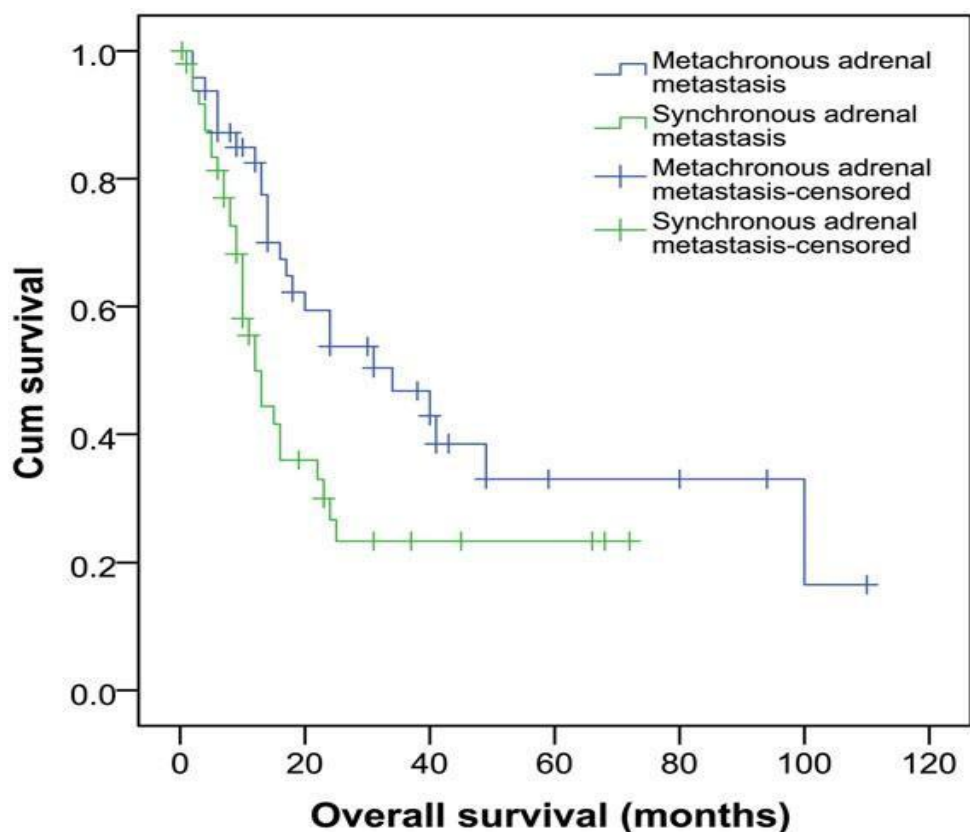
През 2008 г. Tanvetyanon et al. [56] сравняват резултатите от адреналектомия при 114 пациенти, разделени в две групи - със синхронни (42%) и метакронни метастази. Отчетена е значителна разлика в средната преживяемост между двете групи - 12 месеца при пациенти със синхронни метастази и 31 месеца при тези с метакронни метастази. Интересно е, че 5-годишната преживяемост при двете групи е приблизително еднаква – около 25%. Тези резултати водят до

заклучението, че и двете групи пациенти със солитарни надбъбречни метастази от НДКБК имат полза от адреналектомия.

Xin-Liang et al. [13] разглеждат резултатите в метаанализ, включващ 98 пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, подложени на радикално хирургично лечение - 48 имат метакронни метастази (49%), а 50 синхронни метастази (51%). Пациентите с метакронни метастази имат значително по-добра преживяемост, в сравнение с тези със синхронни, като разликата е статистически значима ($p = 0.014 < 0.05$), (табл. 5, фиг. 6).

Таблица 5. Преживяемост при хирургично лекувани пациенти с изолирани синхронни и метакронни надбъбречни метастази от НДКБК [13].

Вид на метастазите	Средна преживяемост	Едногодишна преживяемост	Двугодишна преживяемост	Петгодишна преживяемост
Метакронни	34 месеца	82.5%	53.7%	33.1%
Синхронни	12 месеца	49.9%	26.7%	23.4%



Фигура 6. Карпан-Мејер крива на преживяемост при хирургично лекувани пациенти с изолирани синхронни и метахронни надбъбречни метастази от НДКБК[13] .

Tanvetyanon et al. [56] също докладват, че резекцията на метахронни надбъбречни метастази води до по-добра средна обща преживяемост в сравнение с тази на синхронни. Те анализират резултатите от 10 публикации, които обхващат общо 114 пациенти - 42% със синхронни и 58% с метахронни метастази. Средната обща преживяемост при двете групи е със статистически значима разлика - съответно 12 и 31 месеца. Петгодишната преживяемост е сходна - съответно 26% и 25%.

Mercier et al. [53] докладват серия от 23-ма пациенти, подложени на андреналектомия по повод на метастази от НДКБК. В това проучване, като предиктор за по-добра преживяемост се отчита

свободен от заболяването интервал от шест или повече месеца между резекцията на първичния тумор и диагнозата на надбъбречната метастаза. Петгодишната преживяемост при свободен интервал > 6 месеца е 38.00 %, докато в групата със СЗИ < 6, петгодишна преживяемост не е наблюдавана. Съобщената обща петгодишна преживяемост е 23.3%.

Същевременно Raz et al. [102] не наблюдават статистически значима разлика в преживяемостта, сравнявайки групите със синхронни и метакронни метастази.

Някои автори предполагат, че най-подходящи за резекция на метастази на надбъбречните жлези са пациентите, чието заболяване прогресира бавно след радикална операция на първичното огнище [81]. Съответно в някои серии се установява, че интервал под 6 месеца и наличие на синхронни метастази са свързани с по-лоша преживяемост [15, 18, 30]. Същевременно други автори съобщават, че адреналектомията при синхронни спрямо метакронни метастази не показва разлика в преживяемостта [66].

2.11.2. МЕДИАСТИНАЛЕН НОДАЛЕН СТАТУС

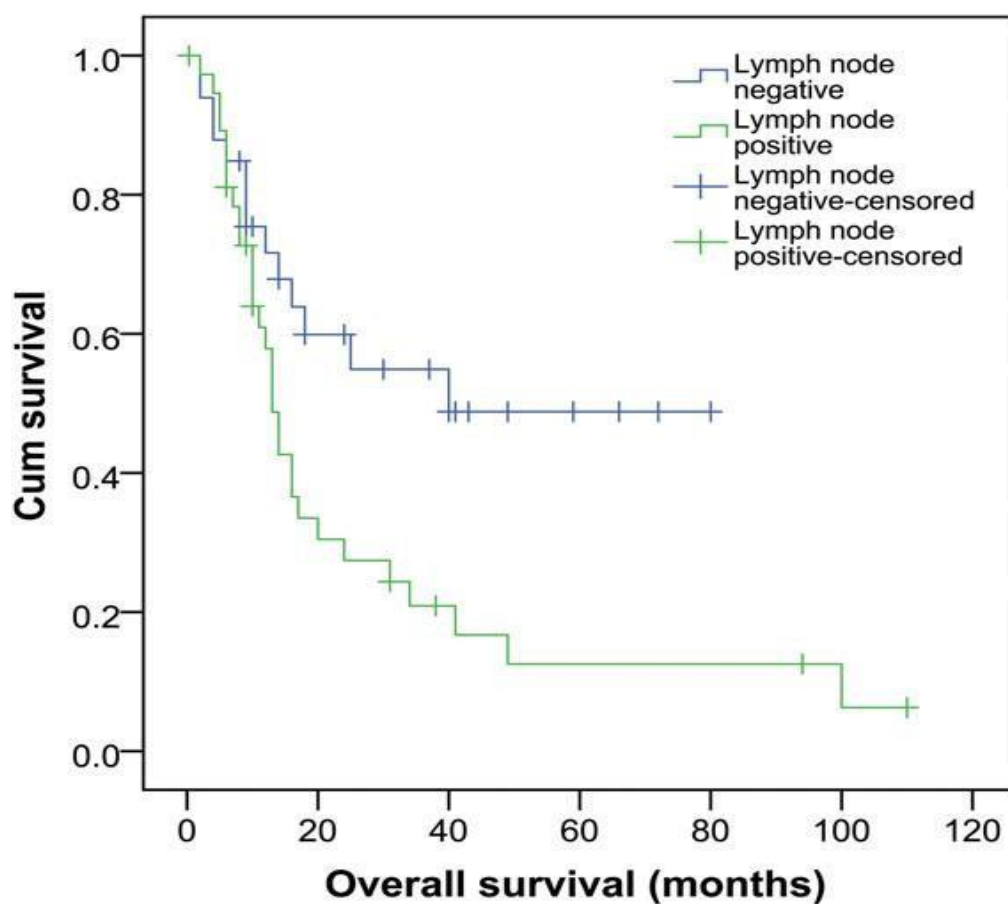
Xin-Liang et al. [13] представят свой метаанализ, който разглежда 8 проучвания с общо 71 пациенти, при които се обсъжда влиянието на нодалния статус върху преживяемостта при хирургично лекувани болни с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази.

Общо 33-ма пациенти (46.5%) имат данни за метастази в медиастинални или хилусни лимфни възли, а при 38 (53.5%) болни липсват метастази в хилусните или медиастиналните лимфни възли.

Във втората група болни, при която липсват метастази в лимфните възли, се наблюдават значително по-добри резултати, като разликата е статистически значима ($p = 0.013 < 0.05$), (табл. 6, фиг. 7).

Таблица 6. Сравнение на резултатите при хирургично лекувани пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази според нодалния статус [13].

Нодален статус	Средна преживяемост	Едногодишна преживяемост	Двугодишна преживяемост	Петгодишна преживяемост
N0	40 месеца	71,6%	59,9%	48,8%
N1/2	13 месеца	57,9%	27,4%	6,3%



Фигура 7. Kaplan-Meier крива на резултатите след приложено хирургично лечение според нодалния статус [13]

Raz et al. [44] също наблюдават статистически значима разлика, като разглеждат отделно пациентите с N0/1 и N2 заболяване. Петгодишната преживяемост е съответно 52% и 0%.

Според Mercier et al. [53] нодалният статус не оказва съществено влияние върху преживяемостта, но пациентите с N2 заболяване не са разгледани като отделна група.

Luketich et al. [69] не обсъждат ролята на медиастиналния нодален статус като самотоятелен педиктор.

2.11.3 ЛАТЕРАЛИТЕТ НА МЕТАСТАЗАТА

Raz et al. [102] докладват по-висока петгодишна преживяемост при пациенти с ипсилатерална метастаза (82%).

Най-голямото мултицентрово ретроспективно проучване, на Porte et al. [20], включва 43-ма пациенти. Резултатите за преживяемостта са приблизително еднакви за групите със синхронни и метакронни метастази, като не се променят и спрямо локализацията на метастазите - ипсилатерални и контралатерални. Не са разпознати и други фактори, повлияващи крайния резултат. Същевременно авторите наблюдават по-висока честота на рецидиви при контралатерални метастази спрямо ипсилатералните – съответно 83% и 77%.

2.12 РОЛЯ НА АДЮВАНТНАТА ХИМИО- И ЛЪЧЕТЕРАПИЯ

Ограничени са докладите, отнасящи се до ролята на адювантната химиотерапия като допълнение към хирургичната резекция. Ретроспективни литературни анализи на 18 пациенти с метакронни метастази сочат, че средната преживяемост при пациентите, лекувани с адювантна химиотерапия е по-висока (19

месеца) в сравнение с тези, които са подложени само на хирургично отстраняване (14 месеца) [80]. Други проучвания, в които адювантната химиотерапия е сред анализирани възможности, не успяват да докажат повлияване на преживяемостта [16, 53]. Поради очевидно оскъдните данни, заключенията относно ролята на адювантната терапия остават несигурни.

Abdel Raheem et al. [80] представят пациенти с метакронни надбъбречни метастази. Съобщената средна преживяемост при пациенти с адреналектомия и последваща химиотерапия (n=8) е 19 месеца, а преживяемостта при тези, подложени на адреналектомия, без химиотерапия (n=5) е 14 месеца.

Други автори мотивират нуждата от адювантна химиотерапия с високата вероятност за наличие на микрометастази, които все още нямат клинична изява и са неустановими с наличните методи на диагностика [55].

Според Strong et al. [81] честота на локален рецидив при 94 пациенти, подложени на адреналектомия по повод на изолирани метастази е 17%. От тях 39 имат НДКБК, като не се отчита разлика в честотата на локалните рецидиви спрямо метастази от други първични огнища.

Porte et al. [73] докладват локален рецидив при 7 от 43 болни след адреналектомия по повод на метастази от НДКБК.

Високата честота на локален рецидив е аргумент в полза на провеждането на адювантна лъчетерапия в областта на ложето на отстранената надбъбречна жлеза [81].

2.13 ИЗВОДИ И НЕРЕШЕНИ ВЪПРОСИ НА БАЗА ЛИТЕРАТУРНИТЕ ДАННИ

От наличните литературни данни могат да се направят следните изводи по отношение на хирургичното лечение на болни с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази:

1. Хирургията има място в мултимодалното лечение на пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, като при строго селектирани болни резултатите са по-добри спрямо консервативното лечение, с възможност за постигане на дългосрочна преживяемост.
2. Литературните данни по отношение на прогностичните фактори са противоречиви и недостатъчни - изводите на отделните автори се различават, не всички проучвания разглеждат основните прогностични фактори поотделно, резултатите са повлияни от критериите за селекция на пациентите, като въпросите са също невинаги добре дефинирани.
3. Минимално инвазивните техники за адреналектомия, включително РЕА са безопасни и ефективни методи, без компромис с онкологичната радикалност.
4. Нужни са допълнителни данни за влиянието на адювантната химиотерапия върху преживяемостта.
5. Високата честота на локални рецидиви след адреналектомия е аргумент в полза на лъчетерапия в областта на адреналното ложе, особено при случаите с капсулна инвазия.

3 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1 ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи ролята на хирургичното лечение като част от мултимодалната терапия при болни с операбилен НДКБК и изолирана надбъбречна метастаза (M1b).

2.2 ЗАДАЧИ

1. Да бъдат уточнени индикациите за хирургично лечение на болни с резектабилен НДКБК и изолирана надбъбречна метастаза.
2. Въвеждане на едноетапна техника, включваща белодробна резекция и трансдиафрагмална адреналектомия при синхронна ипсилатерална метастаза вляво.
3. Да се утвърди РЕА като минимално инвазивен метод на първи избор за адреналектомия.
4. Обсъждане на ранните и отдалечени резултати при хирургично лечение на болни с резектабилен НДКБК в ранен локорегионален стадий и изолирана надбъбречна метастаза.
5. Оцека на прогностичната роля на медиастиналния нодален статус при НДКБК и изолирана надбъбречна метастаза.
6. Да се проучи прогностичната роля на други променливи величини:
А) време на поява на надбъбречната метастаза (синхронна vs метакронна),

Б) латералитет на надбъбречната метастаза (ипсилатерална vs контралатерална),

В) локализация на първичното огнище (по дялове),

Г) хистология на първичния тумор,

Д) вид на методиката за адреналектомия (отворена vs затворена/*PEA* или *трансперитонеална*/)

7. Да се разгледат индикациите за хирургични и нехирургични методи за локален контрол при олигопрогресия след радикално хирургично лечение на НДКБК и изолирана надбъбречна метастаза.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ

Настоящото проучване обхваща 11 болни, лекувани и проследявани в интервал от 12 години (2008г. – 2020г.) в следните лечебни структури:

1. МБАЛББ „Св. София” - Клиника по Гръдна Хирургия

Извършена е радикална белодробна резекция при 7 болни, при един от които и трансдиафрагмална адреналектомия.

2. УМБАЛ „Александровска”, Втора Хирургична Клиника

Извършена е РЕА при 6 от пациентите.

3. Институт по Белодробни Болести, Нови Сад, Сърбия

Извършена е радикална белодробна резекция и адреналектоми при 4 пациенти.

4.2 .ВКЛЮЧВАЩИ И ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

4.2.1 Включващи критерии

В проучването са включени пълнолетни пациенти с данни за НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, преценени като подходящи за оперативно лечение.

4.2.2 Изключващи критерии

1. Непълнолетни пациенти.
2. Предоперативно данни за N2 заболяване.
3. Наличие на други дистантни промени.

4. Функционално лимитирани пациенти – ФЕО1 под 1.5 л. за лобектомия и по 2л. за пулмонектомия.

5. Наличие на тежки придружаващи заболявания, представляващи контраиндикация за оперативно лечение – ASA IV.

4.3 ПРЕДОПЕРАТИВНА ДИАГНОСТИКА

С оглед точното предоперативно стадиране при всички болни са използвани образни изследвания:

1. Контрастно усилен КТ на гръден кош и горен абдомен.
2. ПЕТ/КТ с цел предоперативно стадиране.
3. МРТ за уточняване на лезиите в надбъбречната жлеза.
4. Ултразвукова диагностика на надбъбречните жлези

С цел предоперативна морфологична верификация, бяха използвани следните инвазивни изследвания:

1. ФБС – с цел утвърждаване на локалния статус и морфологична верификация.
2. Перкутанна биопсия – като метод за верификация на адреналната лезия.
3. Функционално изследване на дишането.
4. Кръвно-газов анализ.
5. Хематологични и биохимични показатели.
6. Мултидисциплинарно обсъждане с онколог, анестезиолог, пулмолог и предоперативна кардиологична консултация.

4.4. ХИРУРГИЧНИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ.

Приложените хирургични методи включват:

1. Лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция.

Изполваната се обща инхалаторна анестезия с двойнопросветна тръба на Карленс. Оперативният достъп е задностранична торакотомия. Лобектомиите бяха извършени по стандартна методика с разделна обработка на артериалните и венозни съдове и прекъсване на бронха с механичен ушивател.

Медиастиналната лимфна дисекция включва отстраняване на всички достъпни медиастинали лимфи възли, като това задължително включва поне три групи, една от които е VII – бифуркационни. Постави се един плеврален катетър, който се отстранява след проба за херметизъм при секреция под 100 мл. за денонощие и липса на алвеоларна пропускливост.

2. Пулмонектомия със системна медиастинална лимфна дисекция.

Използваната анестезия при всички болни е обща инхалаторна с двойнолуменна тръба на Карленс. Оперативният достъп е задностранична торакотомия. Методиката за пулмонектомия включва разделно обработване на белодробната артерия, двете белодробни вени и главният бронх, който се обработи с механичен ушивател.

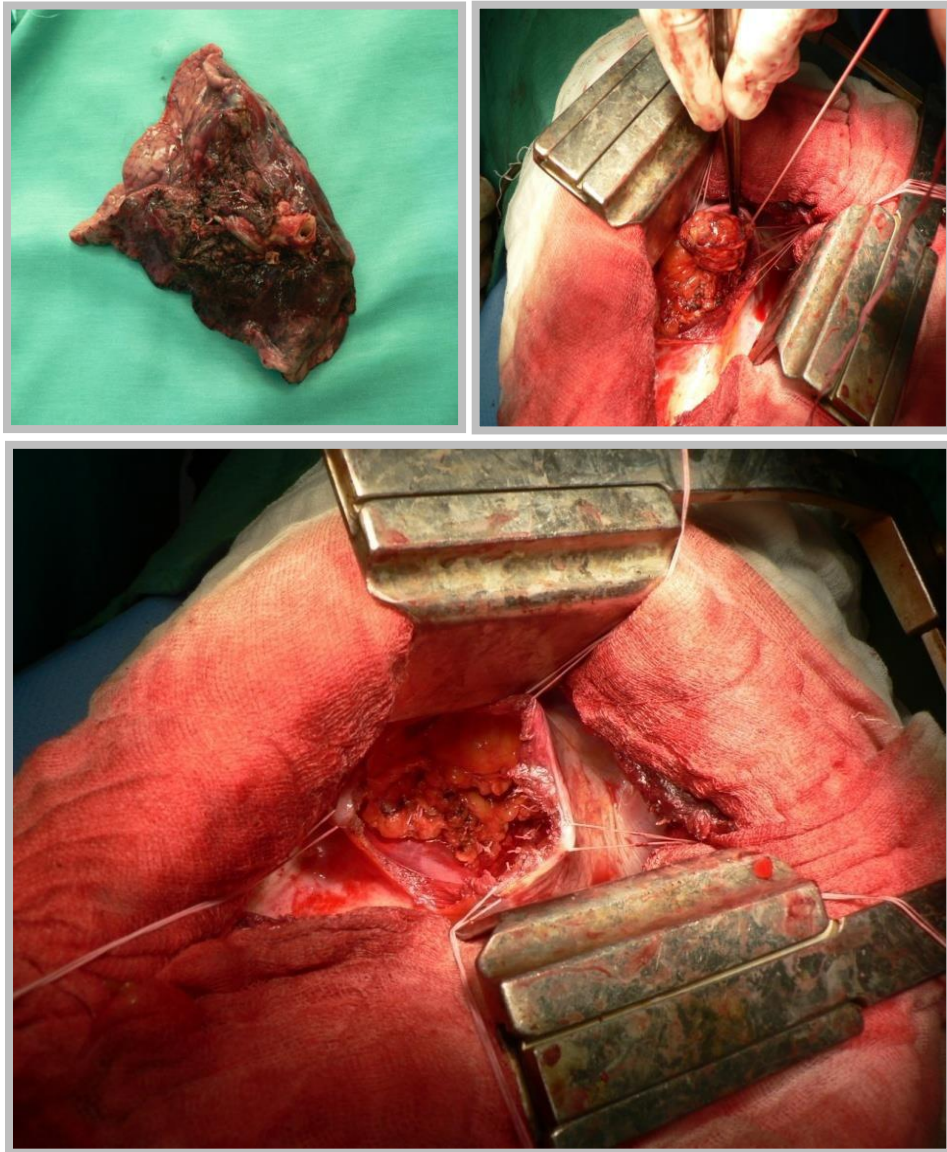
Медиастиналната лимфна дисекция включва отстраняване на всички достъпни медиастинали лимфи възли, като това задължително включва поне три групи, една от които е VII – бифуркационни. Поставеният плеврален дрен се поставя на мека аспирация от 3-5 см.Н2О, като се отстранява на 24-я час след интервенцията.

3. Наша минимално-инвазивна видео-асистирана модификация за ускорено лечение при постпулмонектомичен емпием без фистула на бронхиалния чукал по Weder-Петров [2].

Методиката включва видео-асистиран дебридман на остатъчната кухина чрез единична инцизия с дължина 4-5 сантиметра, който се извършва под ендотрахеална анестезия с еднолуменна тръба. При силно интоксикирани пациенти първоначално се поставя плеврален дренаж, с цел дезинтоксикация и подготовка за последващото лечение на остатъчната кухина. В тези случаи се използва разширената инцизия за дренажа. Извършва се дебридман, кюретиране на стените и многократен лаваж с разреден разтвор на Йодасепт в концентрация 1:10, след което кухината се тампонира с марлени ленти, напоени с разтвора. Плевралната кухина не се дренира. Процедурата се повтаря многократно, до постигане на микробиологична и макроскопска чистота на кухината и поява на грануляции. Лечението завършва със запълване на кухината с антибиотичен разтвор според микробиологичните резултати и дефинитивно послойно затваряне на тъканите.

4. Едноетапна техника, включваща лява Долна Лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция, френотомия и лява адреналектомия.

Методиката включва лява долна лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция по описаната техника, след което се извършва френотомия, прониква се в ретроперитонеалното пространство и се извършва лява адреналектомия (Фиг.8).



Фигура 8. Оперативен препарат от лявата долна лобектомия, интраоперативен изглед на френотомията, мобилизираната лява надбъбречна жлеза и ложето след отстраняването и.

5. Ретроперитонеална Ендоскопска Адреналектомия.
6. Трансперитонеална лапароскопска адреналектомия.
7. Адреналектомия със субкостален достъп.

4.5. МЕТОДИКА ЗА СЛЕДОПЕРАТИВНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ.

При всички пациенти е извършено ежегодно проследяване, чрез:

1. Клиничен преглед.
2. ПЕТ/КТ и/или КТ в рамките на онкологичното проследяване.
3. Проследяване на кардио- респираторните показатели.

4.6. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ.

При работата с категорийните променливи различните са представени като абсолютен брой и относителен дял на отделните категории, а количествените – средна аритметична и стандартно отклонение, тъй като разпределението им е нормално. За различните променливи са използвани следните статистически методи:

1. Формата на разпределението е оценена по метода на Шапиро-Уилк поради малкия обем на извадката.
2. Сравнението на средни стойности между две групи е осъществено чрез t-тест.
3. Връзката между категорийни променливи е изследвана с X^2 – квадрат тест (Екзактен тест на Фишер при таблици 2*2).
4. Общата преживяемост е определена по метода на Каплан-Майер.

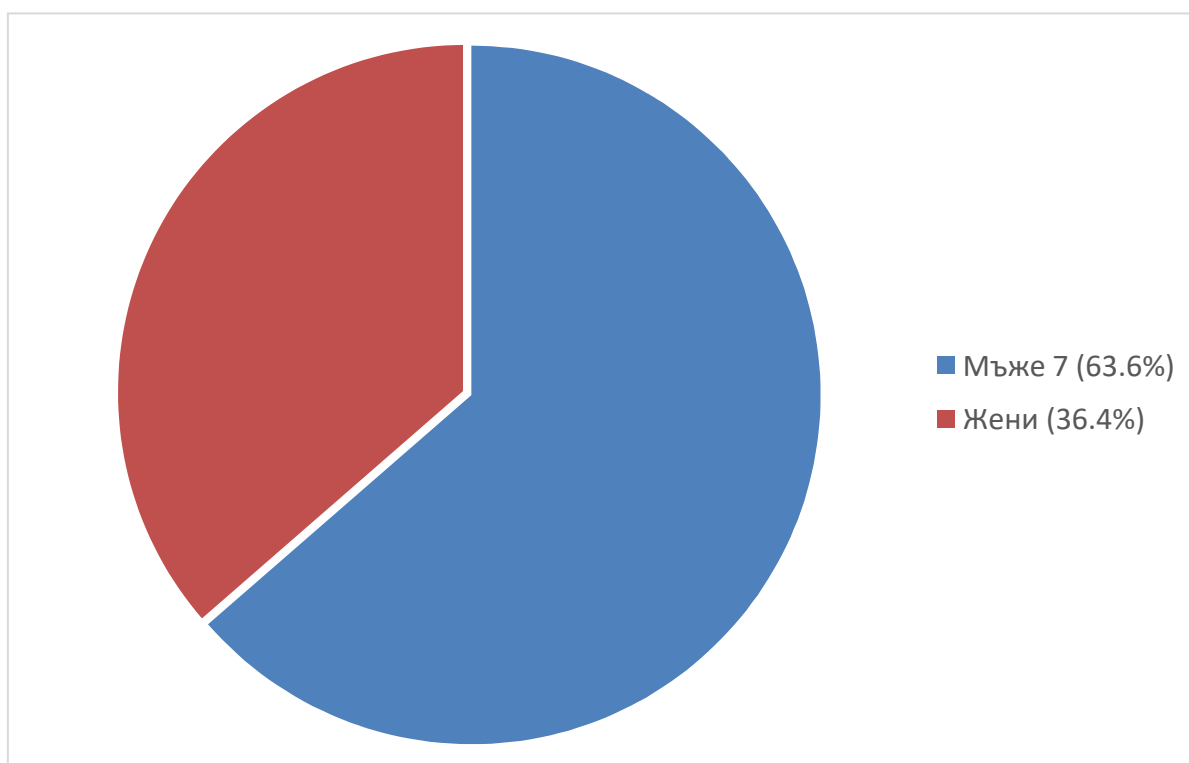
5. Сравненията между групите са направени с Log Rank (Mantel-Cox).
6. Средната преживяемост е представена заедно с нейния 95% доверителен интервал.
7. 1-, 3- и 5-годишната преживяемост е представена като относителен дял на пациентите без летален изход към края на проучването.
За статистически значими са приети резултатите при $p < 0.05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ.

Проследени са 11 пациенти, от които 7 мъже (63.6%) и 4 жени (36.4%) (фиг. 9).

Средната възраст на болните е 57.9 г. \pm 10.6 (56.4 \pm 12.7 при мъжете и 60.5 \pm 6.1г. при жените). Няма статистически значима разлика във възрастта при двата пола ($p > 0,05$).



Фигура 9. Разпределение на болните по пол.

5.2. КОМОРБИДИТЕТ

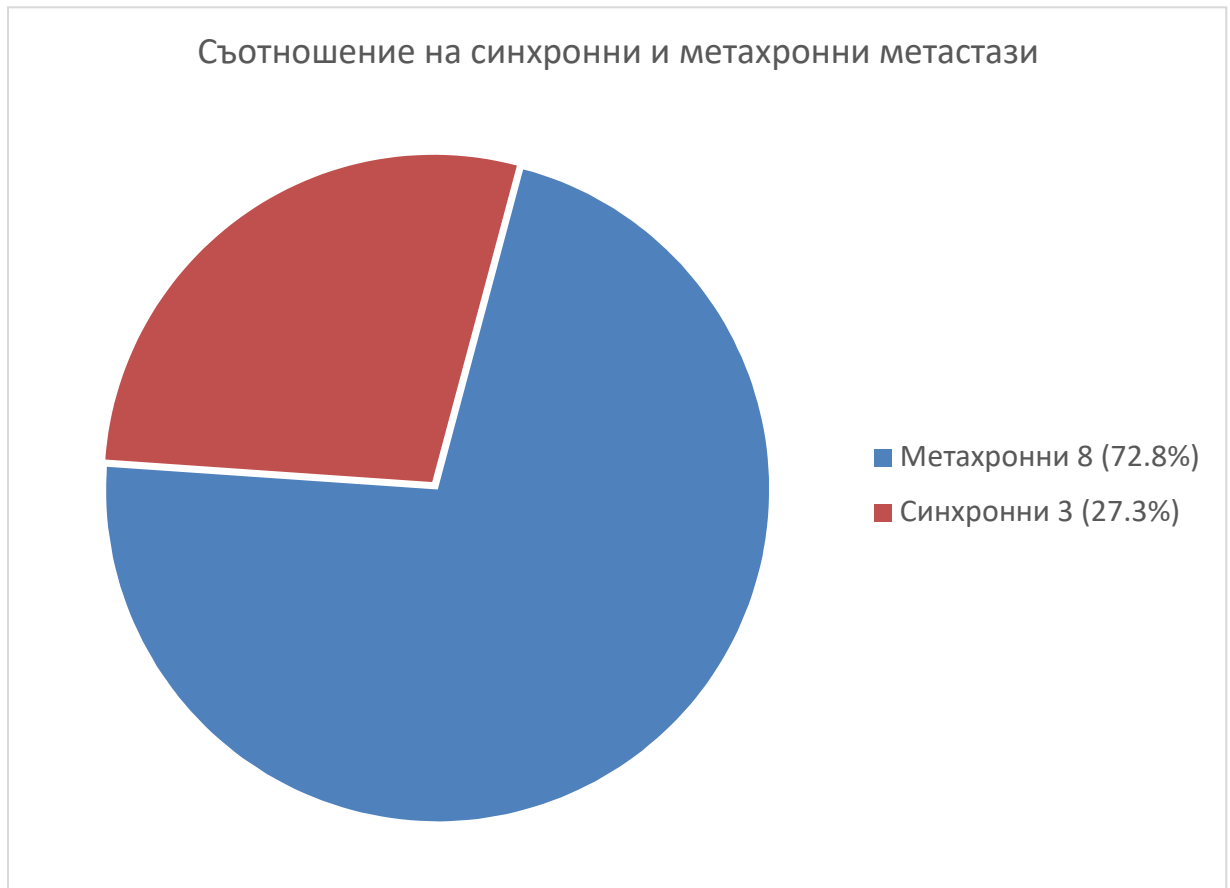
При част от болните имаше данни за придружаващи заболявания:

- Захарен диабет тип 2 – при двама болни.
- Артериална хипертония 1-2 степен, с добър медикаментозен контрол – при 5 болни.
- Депресивно разстройство - при 1 пациент.

5.3. ВИД НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ ПО ВРЕМЕ СПРЯМО ИЗЯВАТА НА ПЪРВИЧНОТО ОГНИЩЕ.

Преобладаващият по време вид метастаза е **метахронна**, която се среща при 8 (72.7%) от пациентите, докато синхронната е установена при общо 3 (27.3%), (**фиг. 10**).

Не се доказва връзка между пола и вида метастаза по време ($p>0,05$), както и не се доказва значима разлика във възрастта на пациентите със синхронни (55.3 г. \pm 8.0) и метахронни метастази (58.9 г. \pm 11.8). Въпреки това е видно, че метахронни метастази се наблюдават много по-често сред мъжете (85.7%), а при жените двата вида са по равно разпределени (по 50%).



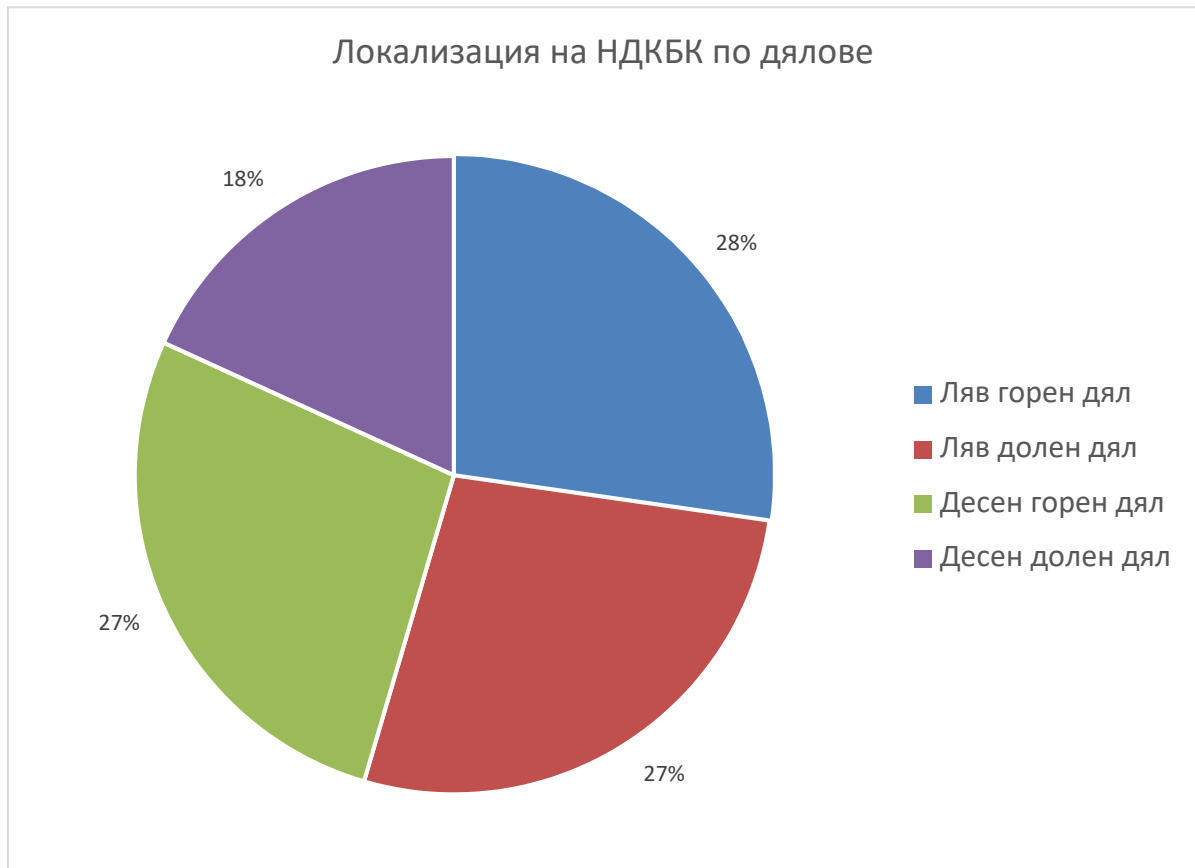
Фигура 10. Синхронни и метакронни надбъбречни метастази.

5.4. ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ПЪРВИЧНИЯ ТУМОР. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА НАДБЪБРЕЧНИТЕ МЕТАСТАЗИ СПРЯМО ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ПЪРВИЧНОТО ОГНИЩЕ.

При 6 от пациентите локализацията на тумора е в ляво (54,5%, а при останалите 5 (45,5%) е в дясно.

При 6 от пациентите локализацията на тумора е в горен дял (54,5%), а при останалите 5 (45,5%) е в долен дял на белия дроб.

При 3 човека е установен тумор в ляв горен дял (27,3%), при други трима в ляв долен, при още трима в десен горен, а при други двама (18,2%) в десен долен дял на белия дроб (**Фиг.11**).



Фигура 11. Локализация на НДКБК по дялове.

Преобладаващият вид метастаза по локализация е ипсилатералната (7 пациенти или 63.6%), докато контралатералната е по-слабо разпространена (4 лица или 36.4%), (**фиг. 12**). Не се доказва връзка между пола и вида метастаза по локализация ($p > 0,05$), както и не се доказва значима разлика във възрастта на пациентите с ипсилатерални (61.3г. \pm 9.0) и контралатерални метастази (52.0 г. \pm 11.8). Въпреки че различията не са значими, при всички (100%) от жените метастазите са ипсилатерални, докато при мъжкия пол разпределението им е почти по равно (42.9% ипсилатерални спрямо 57.1% контралатерални). Средната възраст на пациентите с двата вида метастази е видимо различна, макар че не се доказва значимост на тази разлика. Не се доказва пряка връзка между вида метастаза по време и

по локализация ($p>0.05$), въпреки че при всички пациенти със синхронни метастази те са ипсилатерални, докато метахронните са разпределени наполовина според локализацията си.



Фигура 12. Локализация на надбъбречните метастази.

5.5 ЛОКОРЕГИОНАЛЕН СТАДИЙ И ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД НА ТУМОРА.

Локорегионалното стадиране при всички болни е извършено по VIII-ма ревизия на TNM класификацията за белодробен карцином.

Основен критерий за селекция на болните, освен функционалното състояние, е липсата на данни за въвличане на медиастинални лимфни възли при предоперативното стадиране. При патоанатомичното изследване N2 заболяване е установено само при един болен с ангажиране на единичен аортопулмонален лимфен

възел. При двама болни са установени метастатични бронхопулмонални лимфни възли и N1 заболяване (табл. 7)

Таблица 7. Хистологичен вид на тумора, локорегионален стадий, вид и размер на надбъбречните метастази.

ПАЦИЕНТ	ХИСТОЛОГИЯ	СТАДИЙ	ВИД НА НБМ	РАЗМЕР НА НБМ
Жена, 56 г.	Аденокарцином	T2aN0 - IB	Синхронна Ипсилатерална	34/20 мм
Мъж, 47 г.	Плоскоклетъчен	T3N0 - II B	Синхронна Ипсилатерална	32/25 мм.
Жена, 63 г.	Аденокарцином	T3N0 - II B	Синхронна Ипсилатерална	21/16 мм.
Жена, 55г.	Аденокарцином	T2aN0 - IB	Метахронна Ипсилатерална	15/12 мм.
Жена, 68 г.	Аденокарцином	T1bN0 – IA2	Синхронна Ипсилатерална	85/40 мм
Мъж, 69 г.	Аденокарцином	T2bN1 - II B	Синхронна Контралатерална	45/20 мм
Мъж, 73г.	Аденокарцином	T4N1 - IIIA	Синхронна Ипсилатерална	110/40 мм
Мъж, 51 г.	Аденокарцином	T2bN0 - II A	Синхронна Контралатерална	40/30 мм
Мъж, 45 г.	Плоскоклетъчен	T2bN0 - II A	Метахронна Контралатерална	25/20 мм
Мъж, 43 г.	Плоскоклетъчен	T2aN2 - IIIA	Метахронна Контралатерална	25/20 мм
Мъж, 67 г.	Плоскоклетъчен	T2aN0- IB	Метахронна Контралатерална	34/22 мм

Преобладаващият хистологичен тип е аденокарцином (7 лица или 63,6%), а при останалите 4 (36,4%) е плоскоклетъчен.

Данните за хистологичния вид на тумора, локорегионалния стадий, вида и размера на надбъбречните метастази, са обобщени в **таблица 7**.

5.6. ХИРУГИЧНИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ.

При всички болни е извършена радикална резекция на белодробния тумор със системна медиастинална лимфна дисекция.

В групата със синхронни метастази е извършена една едноетапна операция - лява долна лобектомия и трансдиафрагмална лява адреналектомия, като пациентът почина 46 месеца след интервенцията.

При останалите шест пациенти със синхронни метастази беше предпочетена двуетапна интервенция, като след радикалната белодробна резекция се извърши адреналектомия по следните методи:

- РЕА - при 3 болни,
- Субкостална лапаротомия - при 2,
- Трансперитонеална лапароскопия - в 1 от случаите.

При един пациент беше извършена първоначално дясна ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия, последвана в рамките на месец от дясна долна лобектомия. При останалите 5 болни от групата беше извършена първо белодробната резекция (**табл. 8**).

Таблица 8. Оперативни интервенции при болните със синхронни метастази.

ПАЦИЕНТ	I-ва ОПЕРАЦИЯ	II-ра ОПЕРАЦИЯ
Жена, 56 г.	Едноетапна резекция – 21.12.2010 г. Лява долна лобектомия, лява адреналектомия	
Мъж, 47 г.	Белодробна резекция- 23.06.2008 г.	РЕА- 23.07.2008 г.
Жена, 63 г.	Белодробна резекция 24.08.2015 г.	РЕА- 13.07.2016 г.
Жена, 68 г.	Белодробна резекция 26.09.2013 г.	Лапаротомия, адреналектомия 26.11.2013 г.
Мъж, 69 г.	Дясна долна лобектомия 07.07.2015 г.	Лапароскопска адреналектомия - 04.11.2015 г.
Мъж, 73 г.	Лява пулмонектомия 30.11.2015 г.	Лапаротомия, адреналектомия- 12.04.2016 г.
Мъж, 51 г.	Дясна горна лобектомия 30.08.2005 г.	Лапаротомия, адреналектомия - 04.12.2005 г.

В групата с метакронни метастази, първоначално извършените белодробни резекции включваха 2 леви долни лобектомии, 1 лява горна лобектомия и 1 дясна горна лобектомия. РЕА вляво беше извършена при 3 пациенти в среден интервал от 16.6 месеца спрямо белодробната интервенция (**табл. 9**).

Таблица 9. Оперативни интервенции при болните с метакронни метастази.

ПАЦИЕНТ	I ОПЕРАЦИЯ	II ОПЕРАЦИЯ
Жена, 55 г.	Лява долна лобектомия- 02.09.2013 г.	РЕА - 08.11.2014 г.
Мъж, 45 г.	Дясна горна лобектомия- 15.03.2009 г.	РЕА - 01.11.2009
Мъж, 43 г.	Лява долна лобектомия- 26.06.2009 г.	РЕА – 10.01.2010 г.
Мъж, 67 г.	Лява горна лобектомия- 26.03.2015 г.	РЕА- 09.05.2016 г.

5.7 РАННИ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ.

Не са наблюдавани периоперативна смъртност и ранни следоперативни усложнения.

Средният болничен престой след белодробната резекция е 7 дни, а след РЕА - 5 дни.

5.8. КЪСНИ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ.

В групата има само едно късно следоперативно усложнение - късен постпулмонектомичен емпием.

Пациентката беше приета повторно шест месеца след лява пулмонектомия с данни за късен постпулмонектомичен емпием (**фиг. 13**), без наличие на фистула при извършената ФБС.



Фигура 13. Остатъчна кухина с хидро-аерично ниво шест месеца след лява пулмонектомия

Проведе се оперативно лечение чрез VATS и ускорен метод на Weder-Петров (**фиг. 14**) в следните етапи:

1. Дебридман, неколнократен лаваж с разтвор на Йодасепт и тампонда с марлени ленти, напоени с антисептик.
2. Подмяна на тампондата, съчетана с дебридан и лаваж на всеки 48 часа - повтори се трикратно.
3. След санация на остатъчната кухина се извърши запълване с антибиотичен разтвор и дефинитивно затваряне.

14a



14б



14в

Фигура 14. Приложение на ускорената видео-асистирана методика по Weder- Петров. – а/- подмяна на напоените с Йодповидон марлени ленти; б/- запълване на кухината с антибиотичен разтвор; в/- дефинитивно затворен оперативендостъп.

След 12 дни пациентката беше дехоспитализирана с с отличен краен резултат - ретракция и облитерация на кухината (**фиг. 15**).



Фигура 15. Ретракция на кухината месец след приложеното лечение.

5.9 АДЮВАНТНО ЛЕЧЕНИЕ

При всички пациенти беше приложена Платина - базирана адювантна химиотерапия.

При трима пациенти се приложи лъчелечение в областта на ложето на надбъбречната жлеза поради наличие на капсулна инвазия и висок риск от локален рецидив.

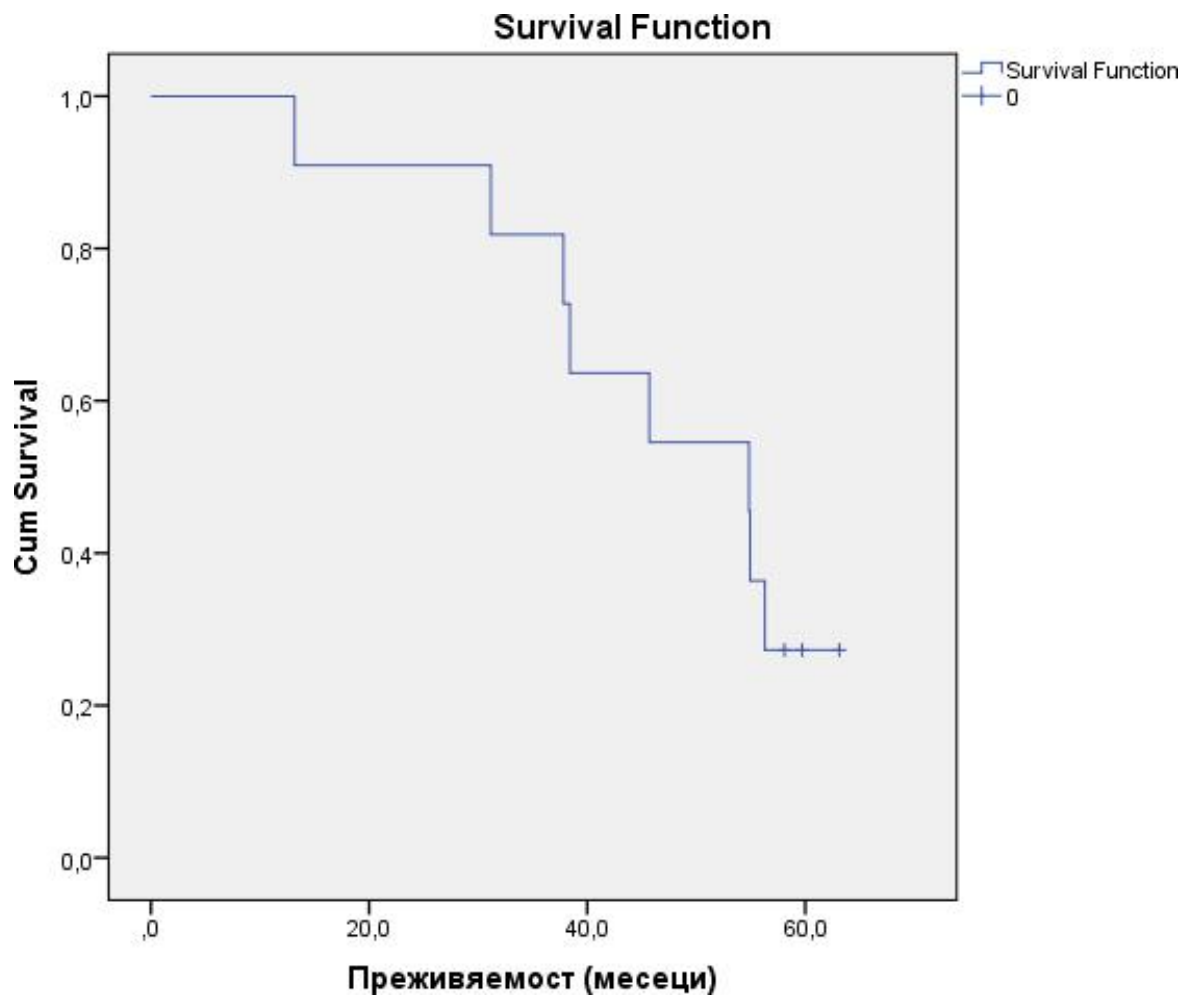
При двама пациенти се приложи локален контрол на изолиран рецидив (медиастинален лимфен възел) чрез лъчетерапия. Пациентите, при които е постигнат локален контрол при олигопрогресия след радикалното хирургично лечение, са разгледани подробно в клиничните случаи.

5.10 ОТДАЛЕЧЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ

5.10.1. СРЕДНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Към края на проучването трима от пациентите (27,3%) живи, а останалите 72,7% са починали.

Средната преживяемост на пациентите е 47,4 месеца (95% доверителен интервал 38,4-56,4), като а медианата е 54,8 (95% доверителен интервал 37,0-72,6 месеца). Едногодишната преживяемост е 90,9%, двугодишната е 81,8%, тригодишната 72,7%, а 5-годишната все още не може да се определи. След 56 месеца проследяване са живи 27,3% от наблюдаваните пациенти. **(фиг.16)**



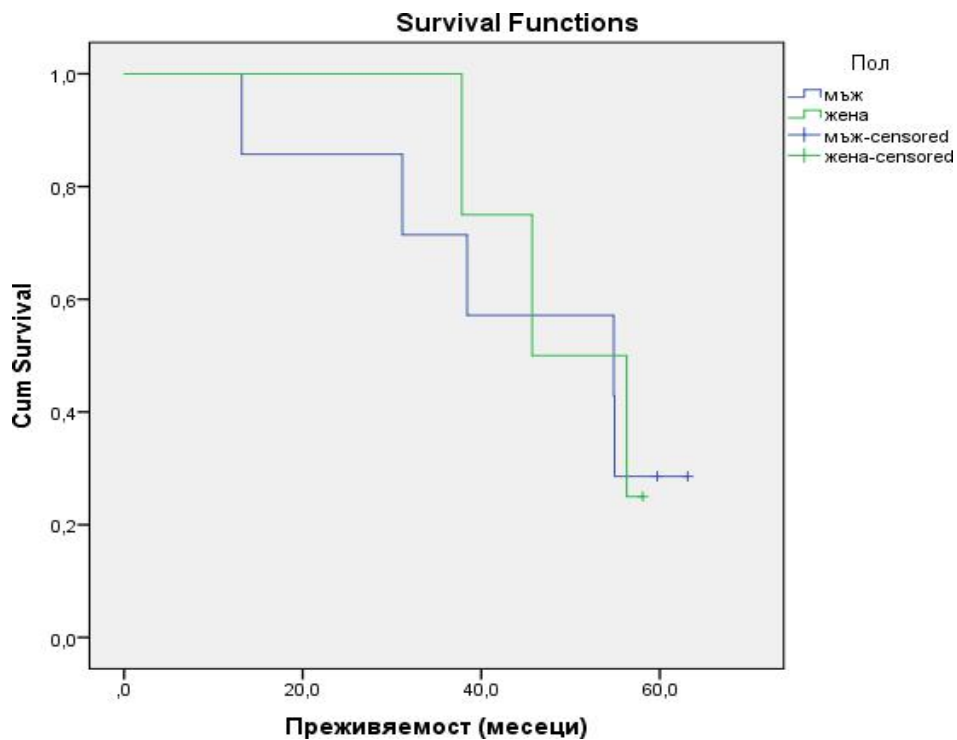
Фигура 16. Графика на преживяемостта по Kaplan Meier.

5.10.2 ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРИ КАТО ПОЛ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА МЕТАСТАЗАТА, ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ПЪРВИЧНИЯ ТУМОР, ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД, ВЪЗРАСТ И ВРЕМЕ НА ПОЯВА НА МЕТАСТАЗАТА .

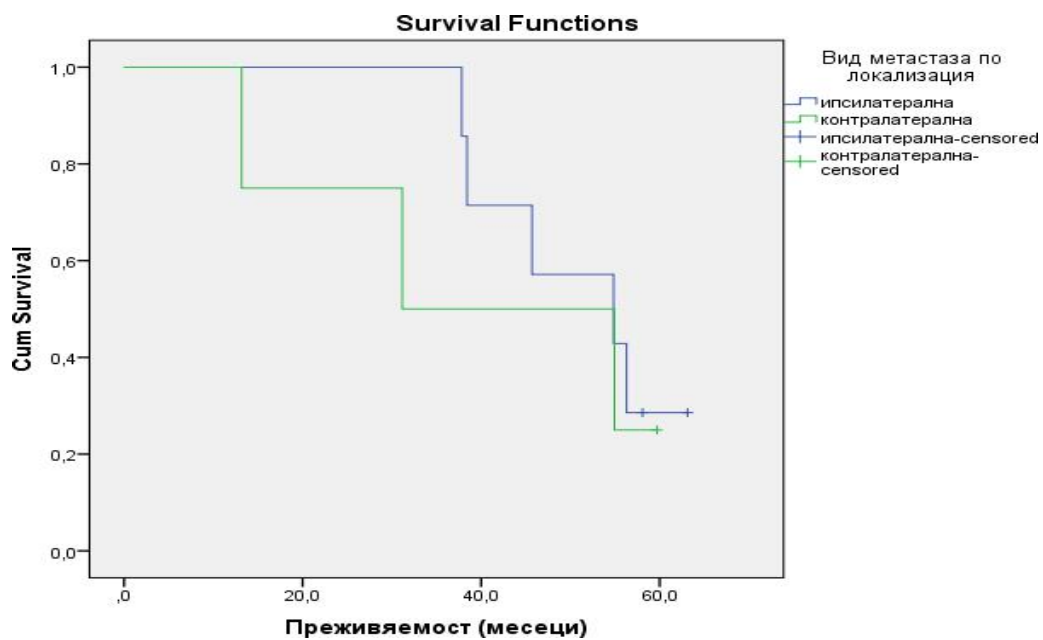
Не се доказаха значими различия в преживяемостта на пациентите според техния пол, локализация на първичния тумор и метастазата, хистологията, както и времето на поява на метастазата ($p>0.05$) - (табл. 10 и фиг.17-21).

Таблица 10. Сравнение на преживяемостта по споменатите критерии.

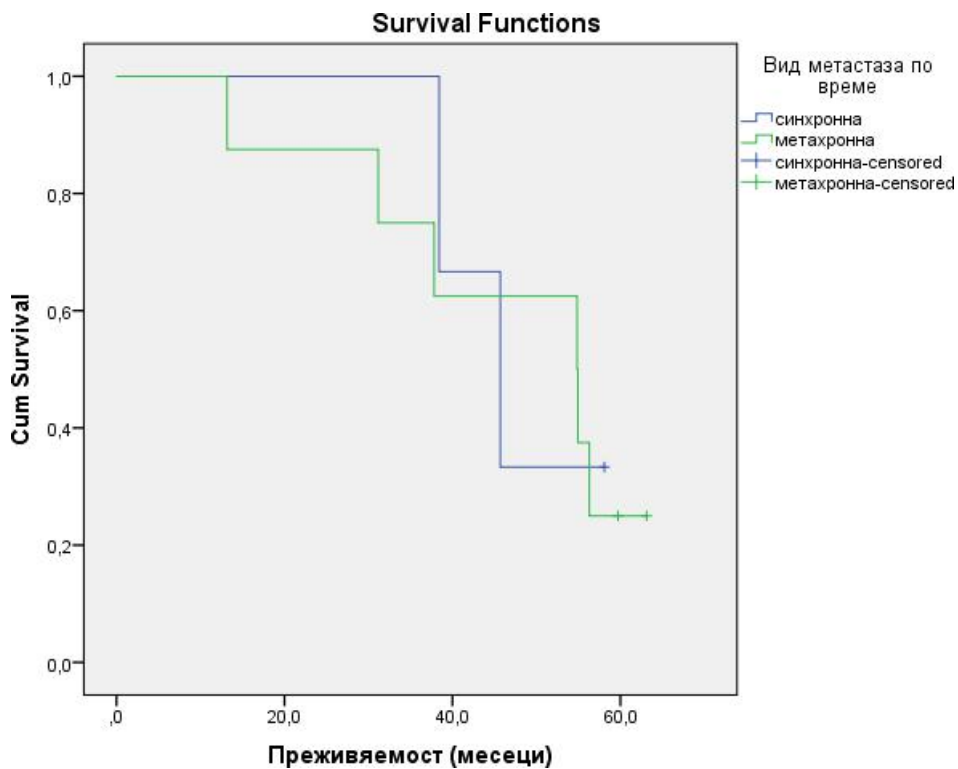
Категория	Средна преживяемост	95% CI долна граница	95% CI горна граница	1-г. преживяемост	2-г. преживяемост	3-г. преживяемост
мъж	45,5	32,7	58,4	100	85,7	71,4
жена	49,5	41,4	57,5	100	100	100
синхронна	47,4	38,2	56,6	100	100	100
метахронна	46,8	35,3	58,3	100	87,5	75,0
ипсилатерална	51,3	44,0	58,7	100	100	100
контралатерална	39,7	21,3	58,1	100	75,0	50,0
локализация: ляво	43,1	28,0	52,3	100	83,3	66,7
локализация: дясно	55,2	47,3	63,1	100	100	100
локализация: горе ляво	34,1	13,3	55,0	100	66,7	33,3
локализация: долу ляво	46,1	36,5	55,8	100	100	100
локализация: горе дясно	54,9	41,7	68,1	100	100	100
локализация: долу дясно	55,6	54,3	57,0	100	100	100
аденокарцином	50,3	41,8	58,9	100	100	85,7
плоскоклетъчен	41,5	38,4	56,4	100	75,0	75,0



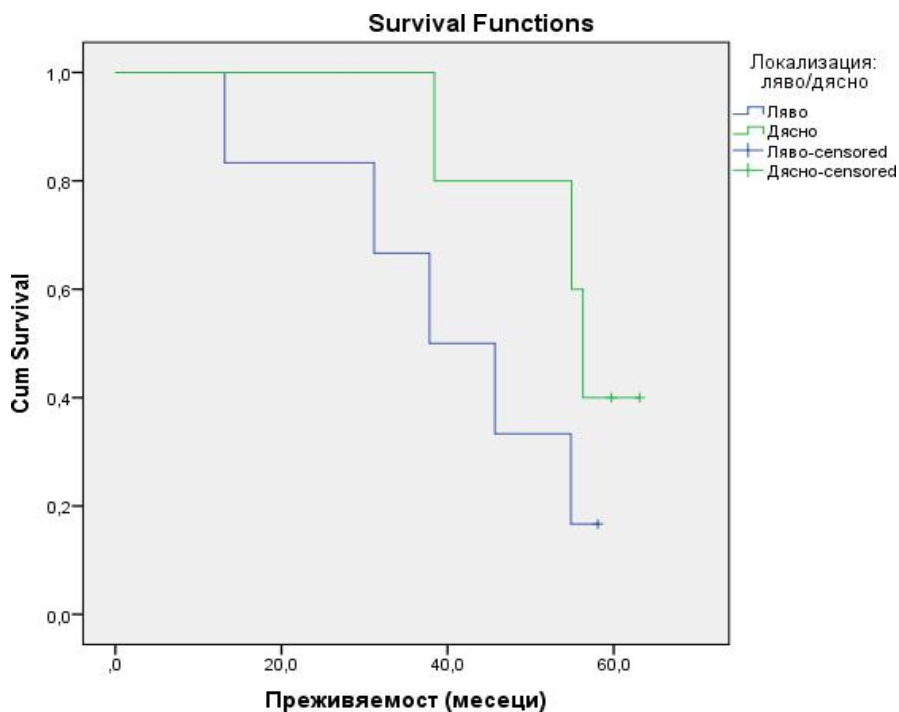
Фигура 17. Крива на преживяемостта по полове.



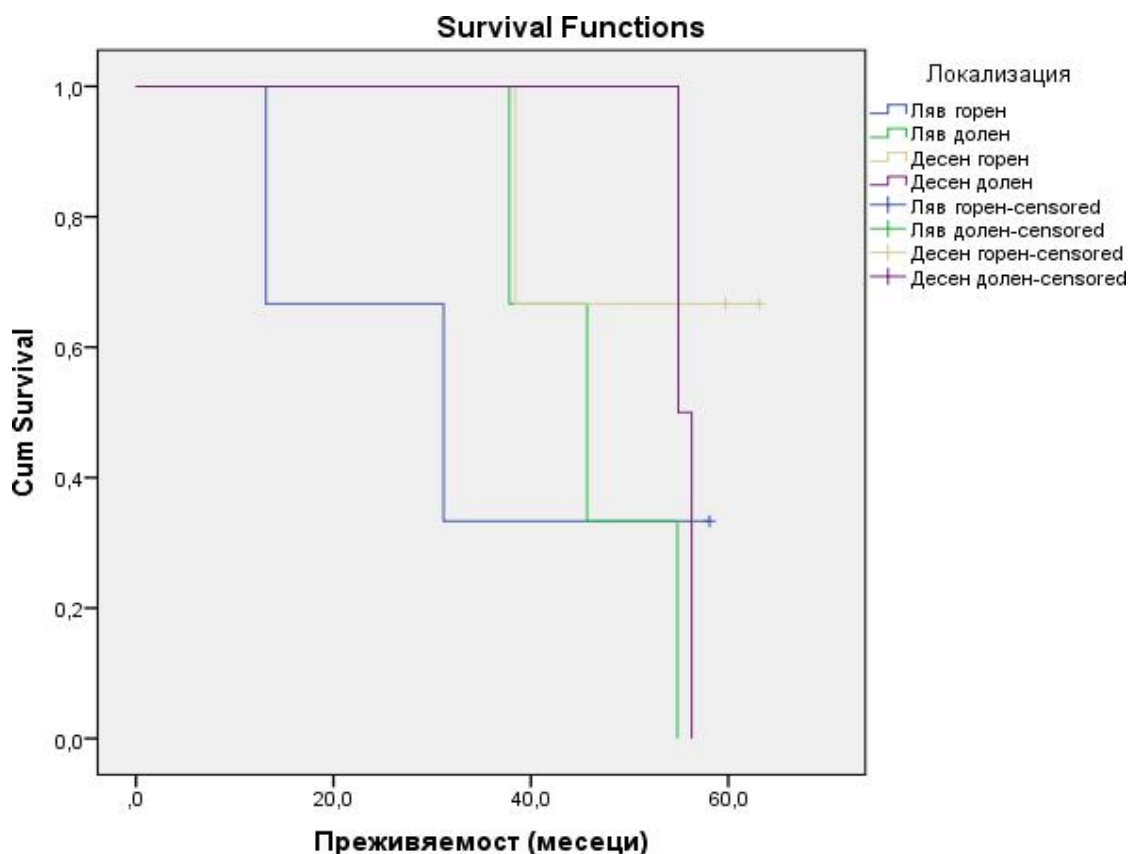
Фигура 18. Крива на преживяемостта според локализацията на метастазата



Фигура 19. Крива на преживяемостта при синхронни и метакронни метастази.

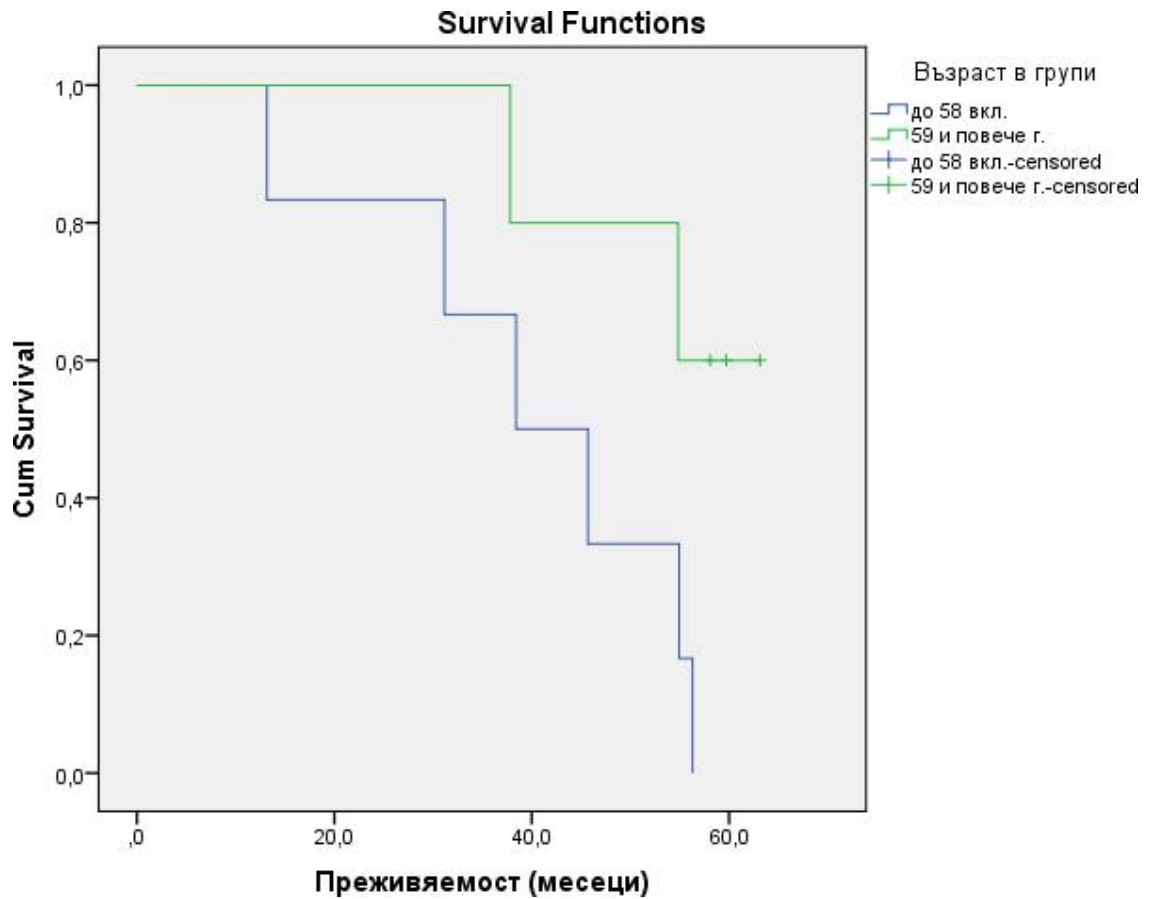


Фигура 20. Крива на преживяемостта според страната на първичния тумор.



Фигура 21. Крива на преживяемостта според локализацията на първичния тумор по дялове.

При разделяне на пациентите в две групи според тяхната възраст (до 58 включително и 59 и повече навършени години) се установи гранична значимост на разлика в тяхната преживяемост ($p=0.059$). Сред пациентите в по-високата възрастова група има двама починали и трима живи, докато сред по-младите всичките 6 са починали. (фиг. 22).



Фигура 22. Крива на преживяемостта по възрастови групи.

При разглеждане на статуса по възраст не се доказва значима разлика в средната възраст на двете групи ($p > 0,05$), макар че живите са средно на 66,3 г. $\pm 3,1$, докато починалите са средно на 54,8 г. $\pm 10,8$ години.

5.10.3 ВЛИЯНИЕ НА МЕДИАСТИНАЛНИЯ НОДАЛЕН СТАТУС ВЪРХУ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА.

В групата от 11 пациенти има само един с метастаза в аортопулмонален лимфен възел и N2 заболяване, което не позволява извеждане на изводи за влиянието на този фактор.

Същевременно, друго наше проучване върху 8 пациенти анализира влиянието на медиастиналния нодален статус върху преживяемостта. Пациентите бяха разделени в две групи - група I с ранен локорегионален стадий и доказана следоперативно надбъбречна метастаза и група II, при които след адреналектомията се верифицира аденом на надбъбрека, но същевременно трима от тях са с N2 заболяване.

Група I включва 4 пациенти със средна възраст от 54,8 (44-61) години, при които след адреналектомия беше доказана хистологично изолирана надбъбречна метастаза от НДКБК. Морфологията на белодробния тумор е плоскоклетъчен карцином при 3 пациенти и аденокарцином при един. При всички е извършена лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция. Патоанатомичният локорегионален стадий е pI при 3 пациенти и pII при един. Надбъбречните метастази в тази група са метакронни със среден интервал без заболяване от 36,8 месеца. Три от тях са ипсилатерални, а една контралатерална. Четиримата пациенти са подложени на ретроперитонеална ендоскопска адреналектомия, а средения диаметър на метастазите е 24,5 мм, без капсулна инвазия. При всички пациенти се проведе адювантна химиотерапия.

В група II бяха включени 4 пациенти със средна възраст от 58 (56-60) години, при които след адреналектомията се установи наличие на аденом. Морфологията на белодробния тумор е плоскоклетъчен карцином при трима пациенти и аденокарцином при

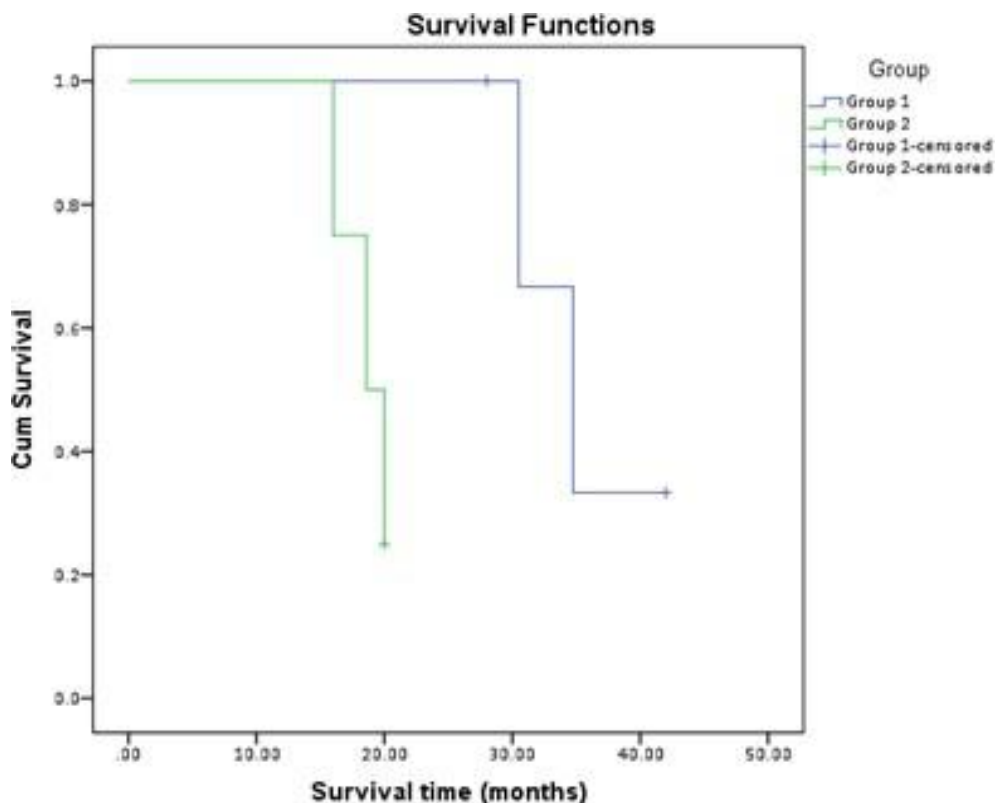
един. Лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция е извършена при всички пациенти. Трима от пациентите са с патоанатомично доказан локорегионален стадий на рША, а един е в стадий рIA. Всички адренални лезии са синхронни и ипсилатерални със среден диаметър 25,3 см. Двама от пациентите в тази група бяха оперирани едноетапно - лява долна лобектомия и адреналектомия с трансдиафрагмален достъп. Останалите двама пациенти са подложени на РЕА, в интервал от един месец след лобектомията.

И в двете групи липсват хирургични усложнения.

Средната продължителност на проследяване е 44 месеца, всички пациенти са проследявани до смъртта им или до края на проучването.

Двама от пациентите в група I починаха в края на проучването поради прогресия на заболяването, докато в група II това се е случило при трима пациенти.

Отчетената средна преживяемост показва статистически значима разлика - в група I е 34,75 месеца, а в група II е 18,60 месеца ($p = 0,040$) (Фиг.23).



Фигура 23 - Графика на преживяемостта в двете групи

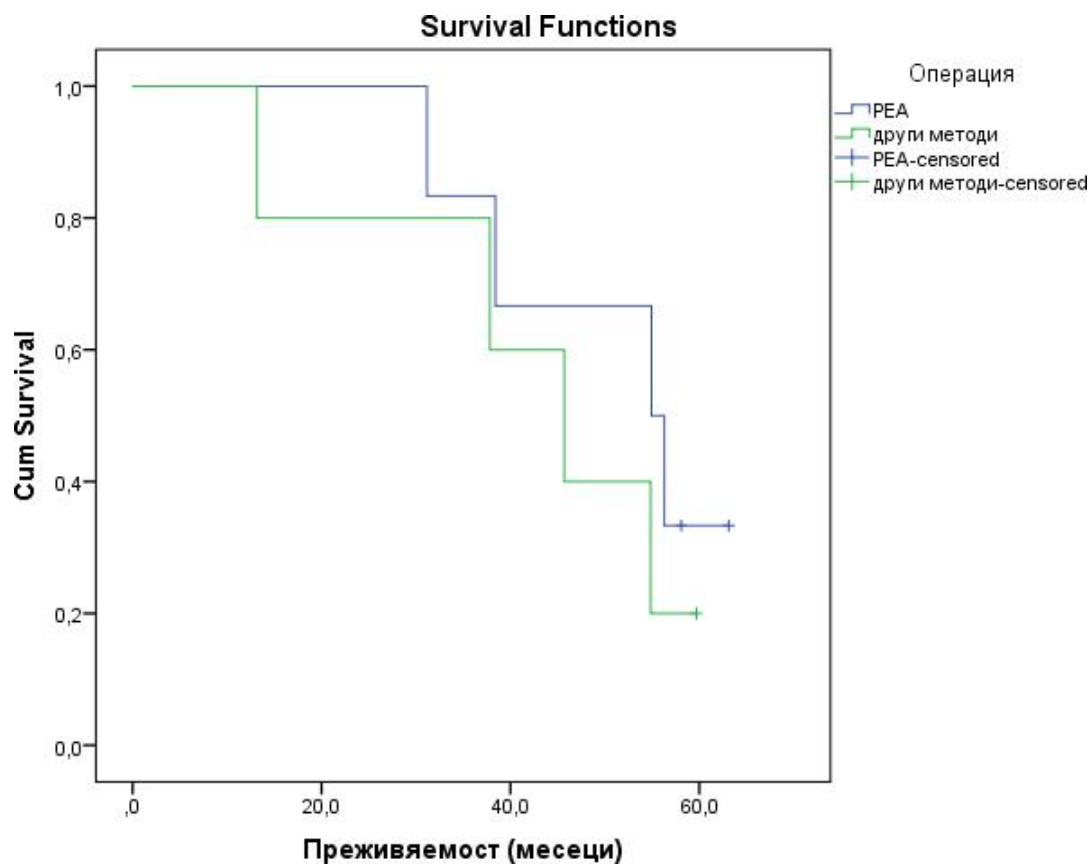
5.10.4 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА РЕА И ОСТАНАЛИТЕ МЕТОДИ ЗА АДРЕНАЛЕКТОМИЯ.

Пациентите бяха разделени в две групи – с извършена РЕА (6) и с други оперативни методи (5 лица). Не се доказа значима разлика в преживяемостта им ($p > 0,05$) (табл.11).

Таблица 11. Средна и медианна преживяемост на пациентите с РЕА спрямо останалите методи за адреналектомия.

Операция	Средна преживяемост			Медиана на преживяемостта		
	Оценка	95% доверителен интервал		Оценка	95% доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница		Долна граница	Горна граница
РЕА	51,183	41,443	60,924	54,933	33,489	76,378
други методи	42,247	27,897	56,597	45,700	28,810	62,590
Overall	47,433	38,446	56,421	54,833	37,031	72,636

При пациентите с РЕА 3-годишната преживяемост е 83,3%, а при останалите е 80,0%. 5-годишната преживяемост при лицата с РЕА е 33,3%, а при другата група още не е достигнат този срок на наблюдение (след 59,7 месеца наблюдение са живи 20,0%) (Фиг. 24).



Фигура 24. Преживяемост при приложение на РЕА и други методи за адреналектомия.

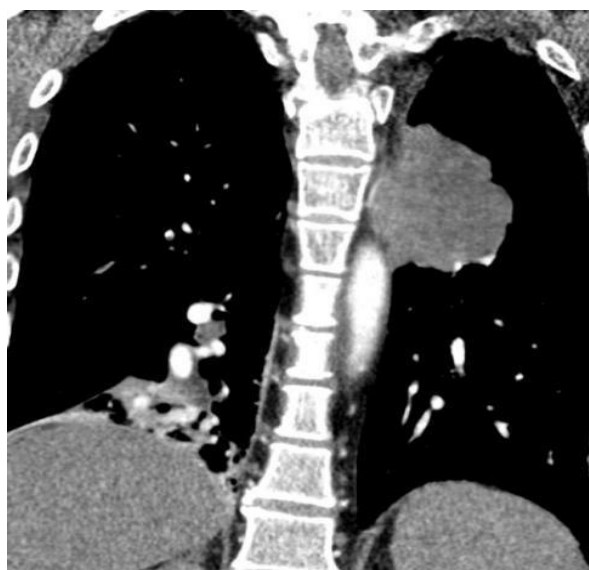
5.10.5 СЛЕДОПРАТИВНА ПРОГРЕСИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТОДИ ЗА ЛОКАЛЕН КОНТРОЛ.

Прогресия е установена при трима пациенти. Те са прогресирали след съответно 17, 20,2 и 27,3 месеца след първоначално проведеното хирургично лечение. Двама от пациентите са жени, а един – мъж.

Първият случай е на жена на 63 години с данни за централен карцином на ляв бял дроб и синхронна ипсилатерална надбъбречна метастаза.

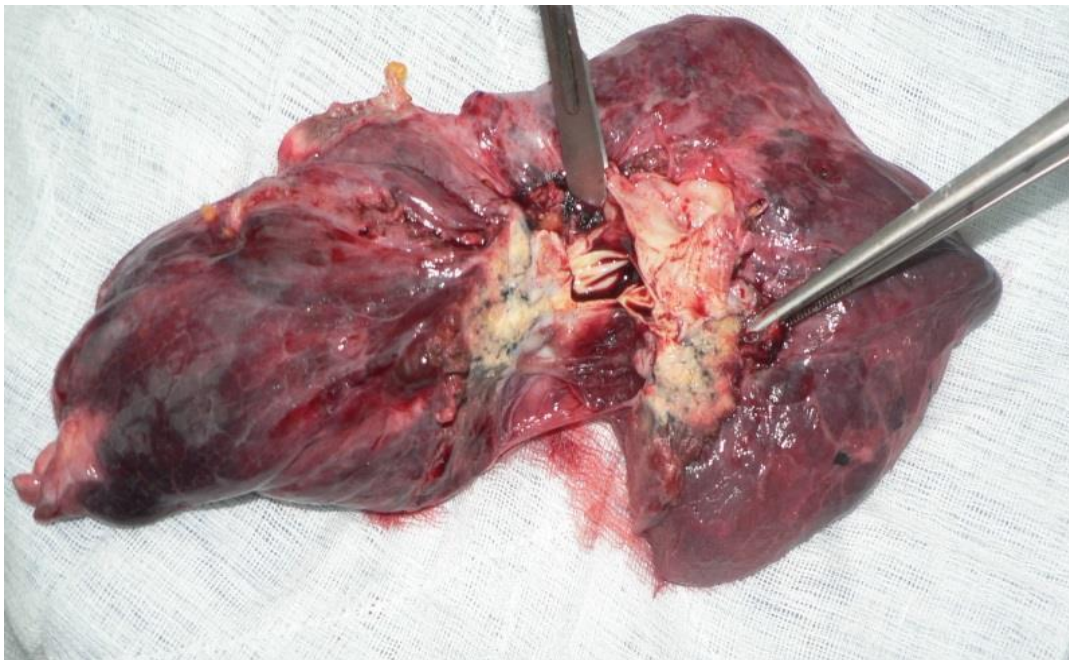
При пациентката имаше значителен коморбидитет: Захарен диабет, диабетна полиневропатия, избыток, артериална хипертония, депресивно разстройство.

Предоперативно се извършиха ПЕТ, КТ с контраст, ФБС. Отчетете се нормална ендоскопска находка, паракардиална маса вляво с размер 35/53/53 мм. със SUVmax - 7, негативни медиастинални лимфни възли и формация в лява надбъбречна жлеза с размер 21/16 мм и SUVmax - 4.2. (фиг. 25).



Фигура 25. Предоперативна КТ на пациентката.

През месец август 2015 г. се извърши лява пулмонектомия и системна медиастинана лимфна дисекция (фиг.26). Патоанатомичното изследване верифицира първичен белодробен аденокарцином и негативни медиастинани лимфни възли - pT3N0M1b. Не се наблюдаваха ранни следоперативни усложнения и болната беше дехоспитализирана на 7-ми следоперативен ден.

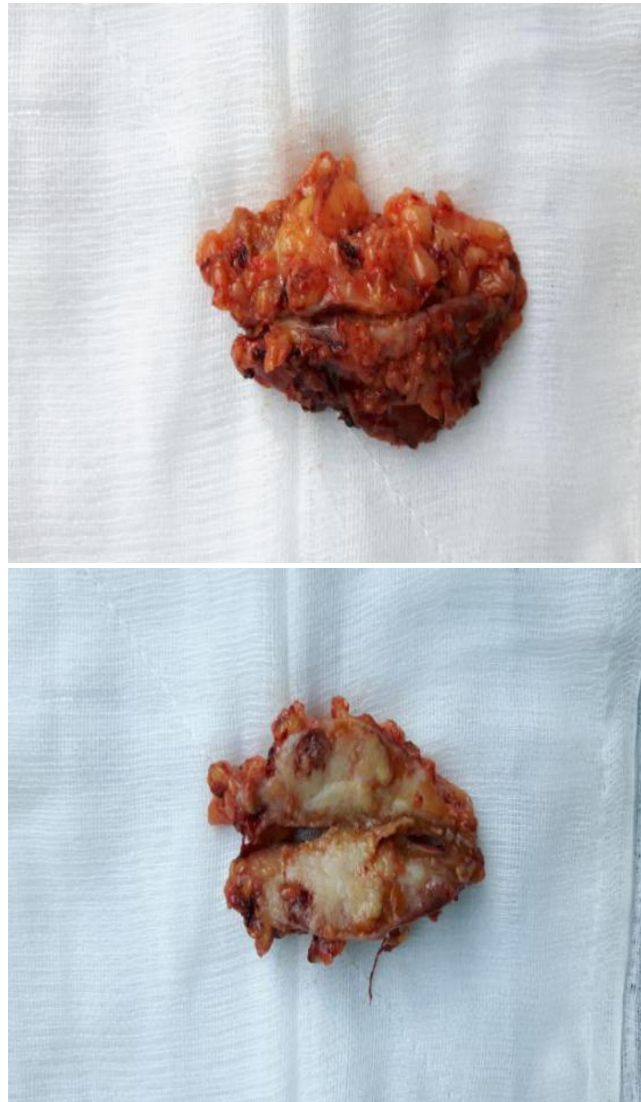


Фигура 26. Резекционен препарат от извършената лява пулмонектомия.

Предложената адреналектомия беше категорично отказана от пациентката. В следващите месеци бяха проведени шест цикъла химиотерапия с Carboplatin 400mg/дн. + Pemetrexed 500mg/m².

Шест месеца след пулмонектомията пациентката бе лекувана успешно по повод на късен постпулмонектомичен емпием.

Четири месеца по-късно беше извършена РЕА, без усложнения, морфологично се верифицира метастаза от белодорбен аденокарцином, без данни за капсулна инвазия. Болничият престой при ендоскопската интервенция е 4 дни, не са наблюдавани усложнения (фиг. 27).



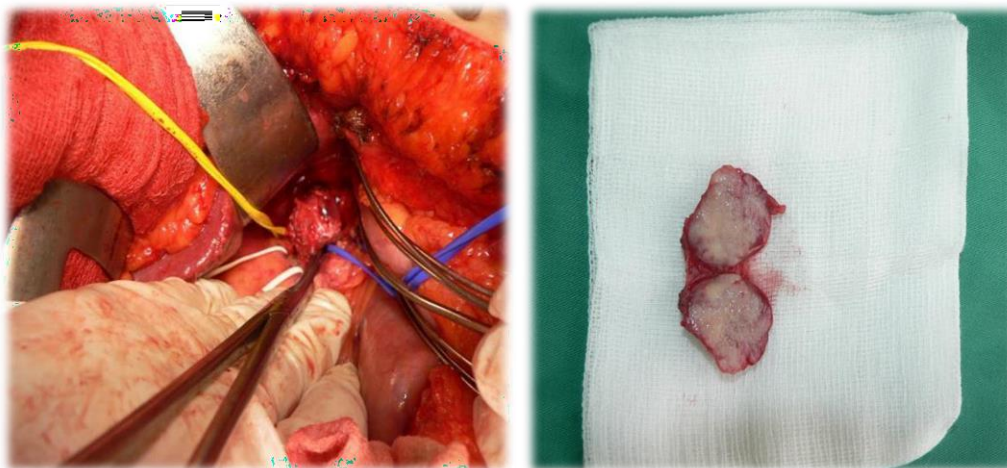
Фигура 27. Оперативен препарат от резецираната надбъбречна жлеза.

През Януари 2017 г., на извършената контролна ПЕТ/КТ беше установена метаболитно активна интраабдоминална лезия - лимфен възел в областта на truncus coeliacus със SUVmax – 3.7 (фиг. 28).



Фигура 28. Метаболитно активен интраабдоминален лимфен възел.

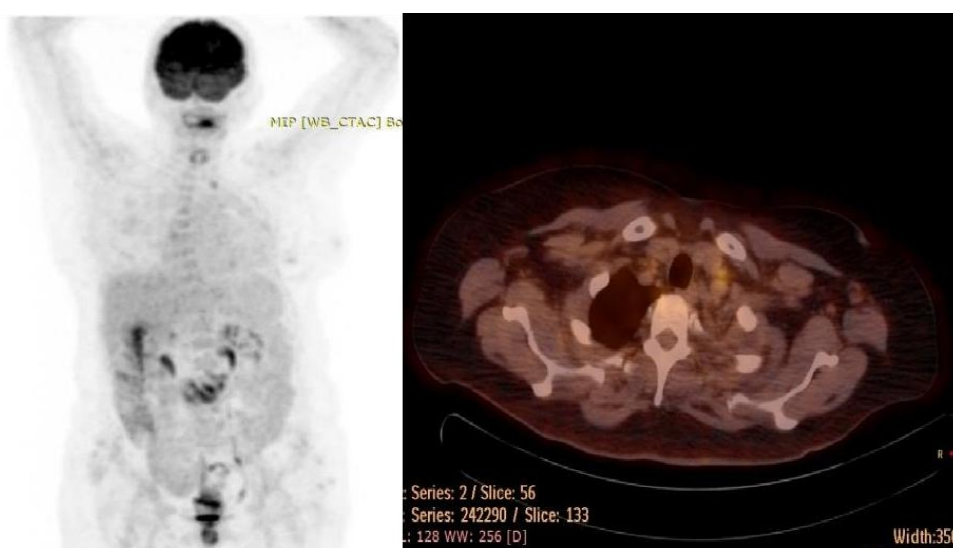
Извърши се лапаротомия и екстирпация на лимфния възел, като патоанатмично се доказа метастаза от карцинома. Нямаше следоперативни усложнения (фиг. 29).



Фигура 29. Горна срединна лапаротомия и екстирпация на метастатичния лимфен възел.

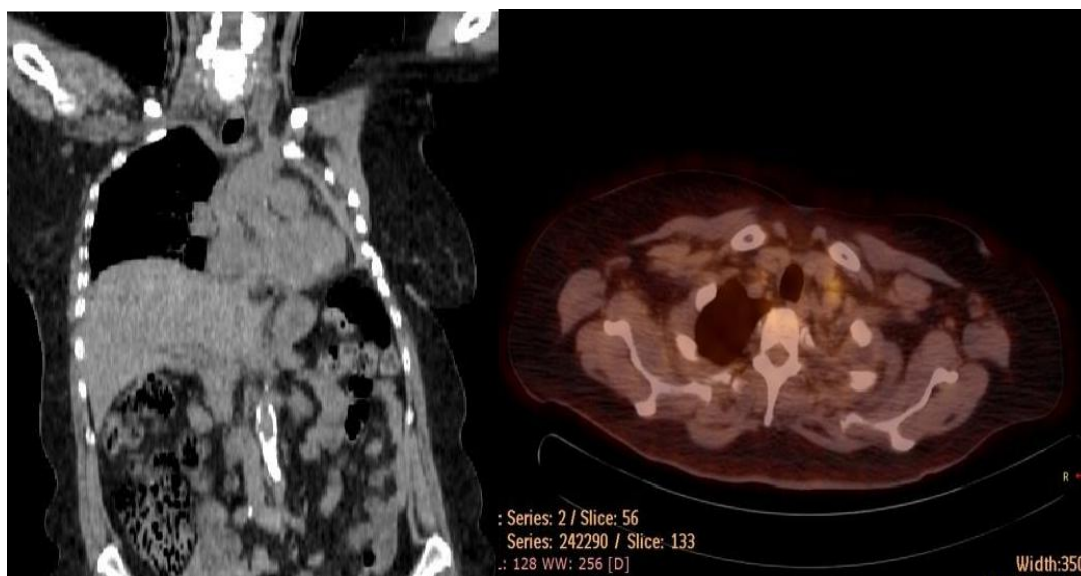
Осем месеца по-късно на направената контролна ПЕТ/КТ се установи интраторакално разположена лезия, около мястото на отделяне на лявата каротидна артерия, с размер около 1см и SUV_{max} – 3 (фиг. 30).

Поради неблагоприятната локация на изменението, вместо екстирпация се извърши радохирургия с отличен резултат.



Фигура 30. Интраторакален метастатичен лимфен възел.

При последното проследяване, към 1.6.2020, пациентката е без прогресия и в свободен от заболяването интервал - 58 месеца след първата операция (фиг. 31).

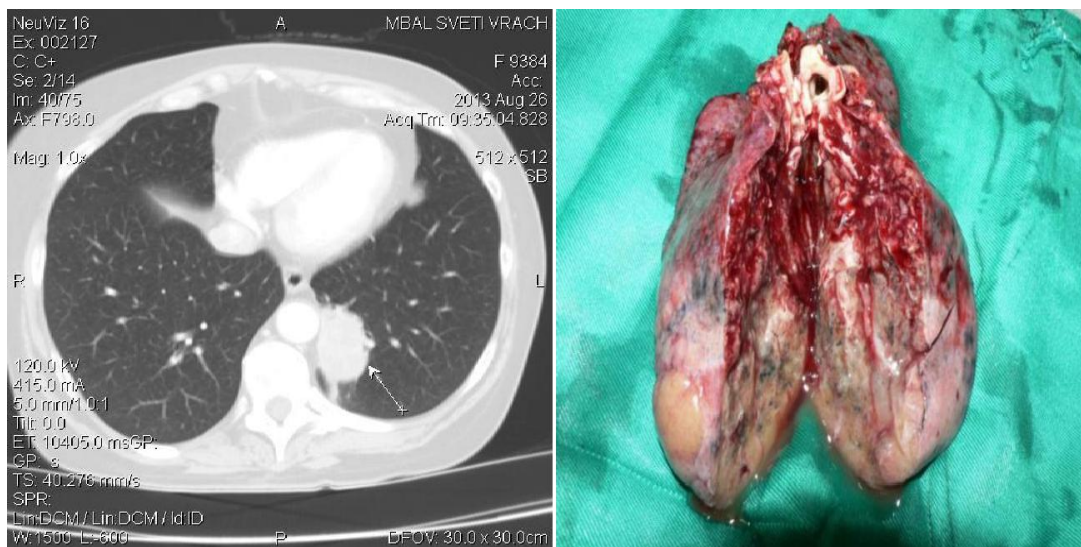


Фигура 31. Контролна ПЕТ/КТ без данни за локален рецидив и прогресия на заболяването.

Втората пациентка беше диагностицирана с НДКБК на 55 години, без придружаващи заболявания, с формация в ляв долен белодробен дял с размер 4/3 см.

Предоперативната ФБС беше без данни за ендоскопски изменения във видимите части на трахеобронхиалното дърво, липсваха и образни данни за медиастинална лимфаденопатия.

През септември 2013г. се предприе извършване на лява долна лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция, при която се доказва ацинарно - папиларен аденокарцином, pT2aN0M0, st. IB (фиг. 32).

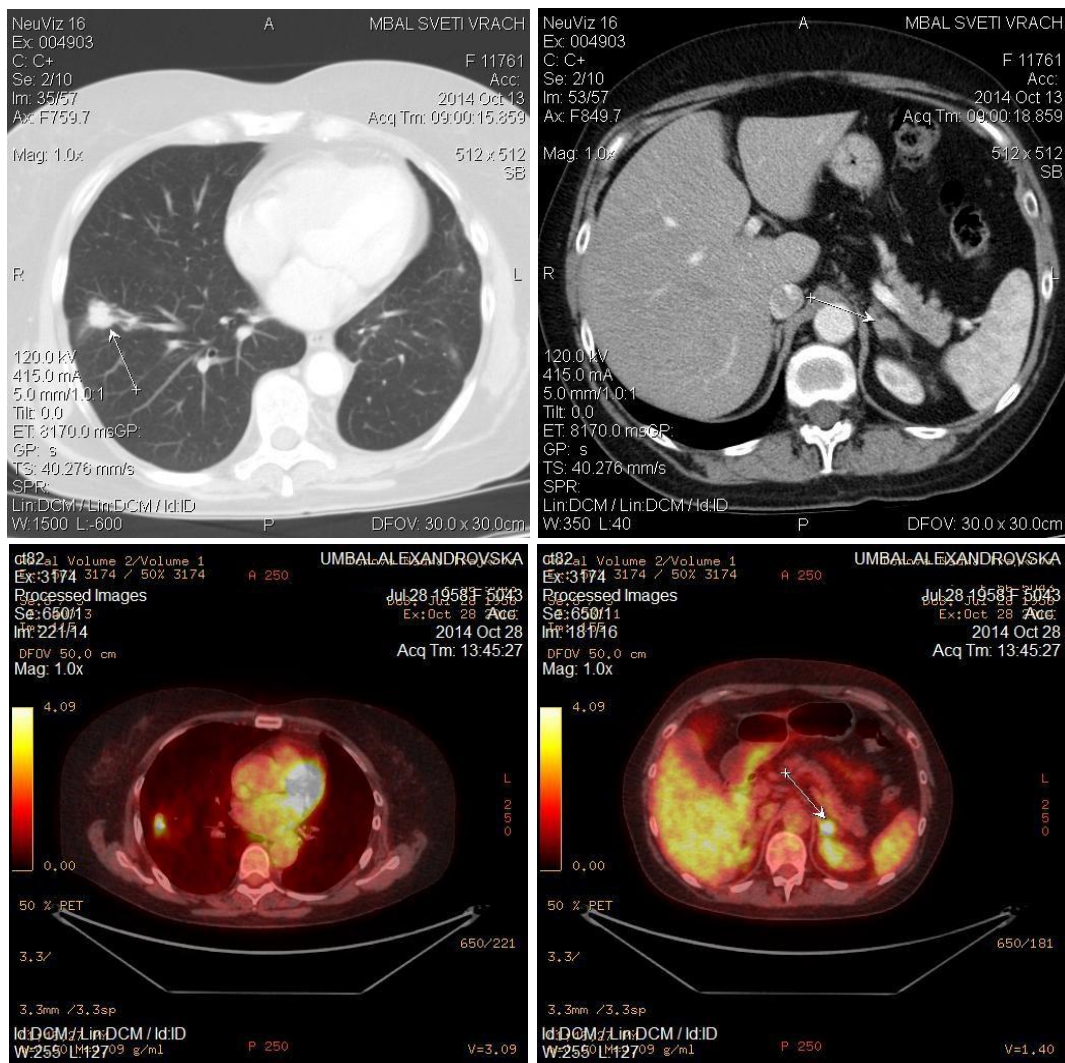


Фигура 32. Предоперативна КТ и резекционен препарат.

Не се наблюдаваха усложнения, болната беше дехоспитализирана на 5-ти следоперативен ден.

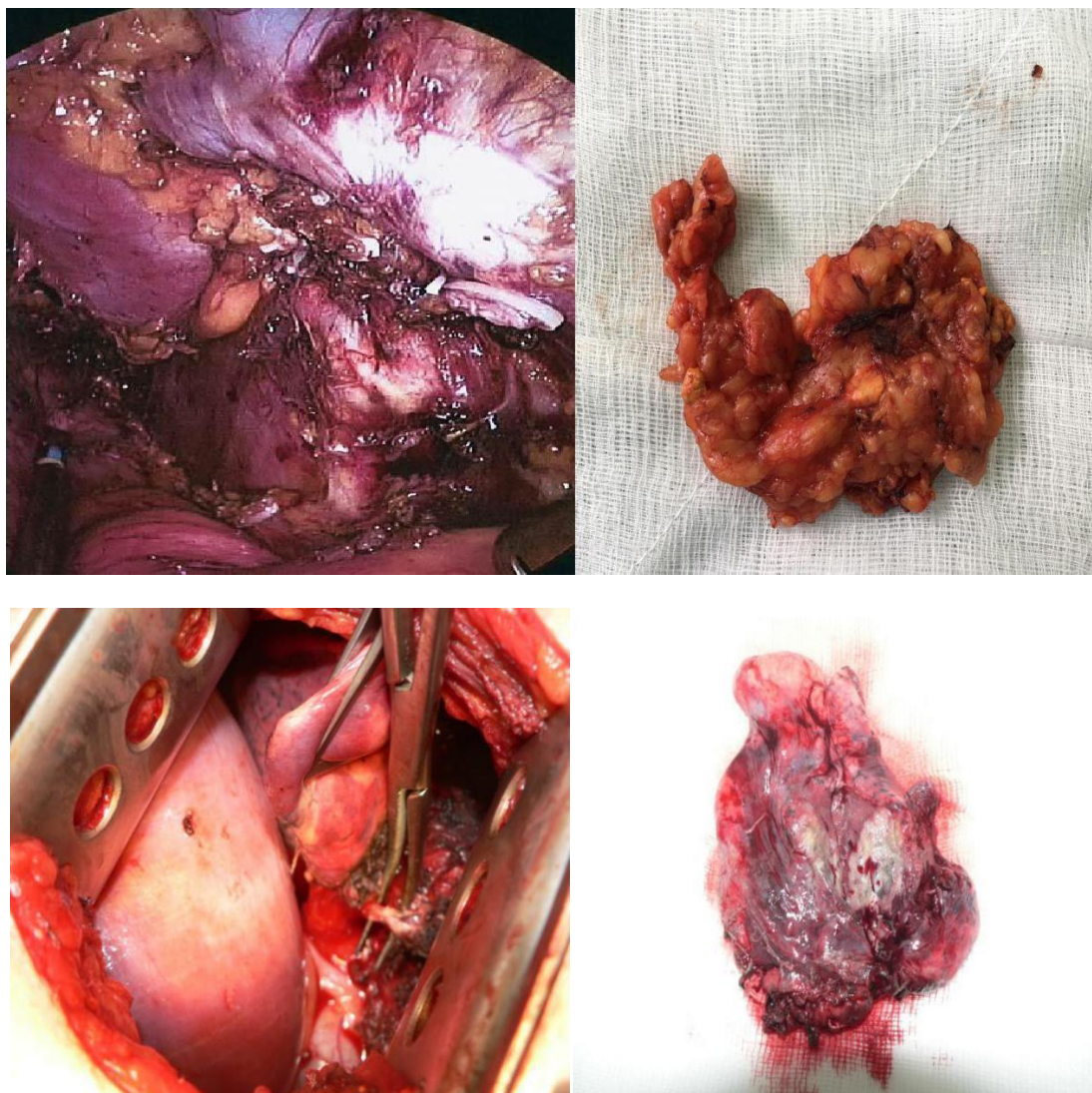
При рутинно проследяване 13 месеца по-късно, на контролната ПЕТ/ КТ бяха установени следите находки:

- Лезия в лява надбъбечна жлеза с размер 15/12 мм и SUV_{max} - 11.5.
- Изменение в пирамида на десен бял дроб с размери 11/24 мм и SUV_{max} - 5.2.
- Остеосклеротична лезия в лява илиачна кост – SUV_{max} - 2.4. (фиг. 33).



Фигура 33. Описаните изменения на извършената контролна ПЕТ/КТ.

Последателно в рамките на 4 седмици, бяха извършени РЕА вляво и дясна пирамидектомия, без усложнения, с болничен престой съответно 4 и 7 дни (фиг. 34).



Фигура 34. Оперативно поле и резекционни препарати от извършените РЕА и дясна пирамидектомия.

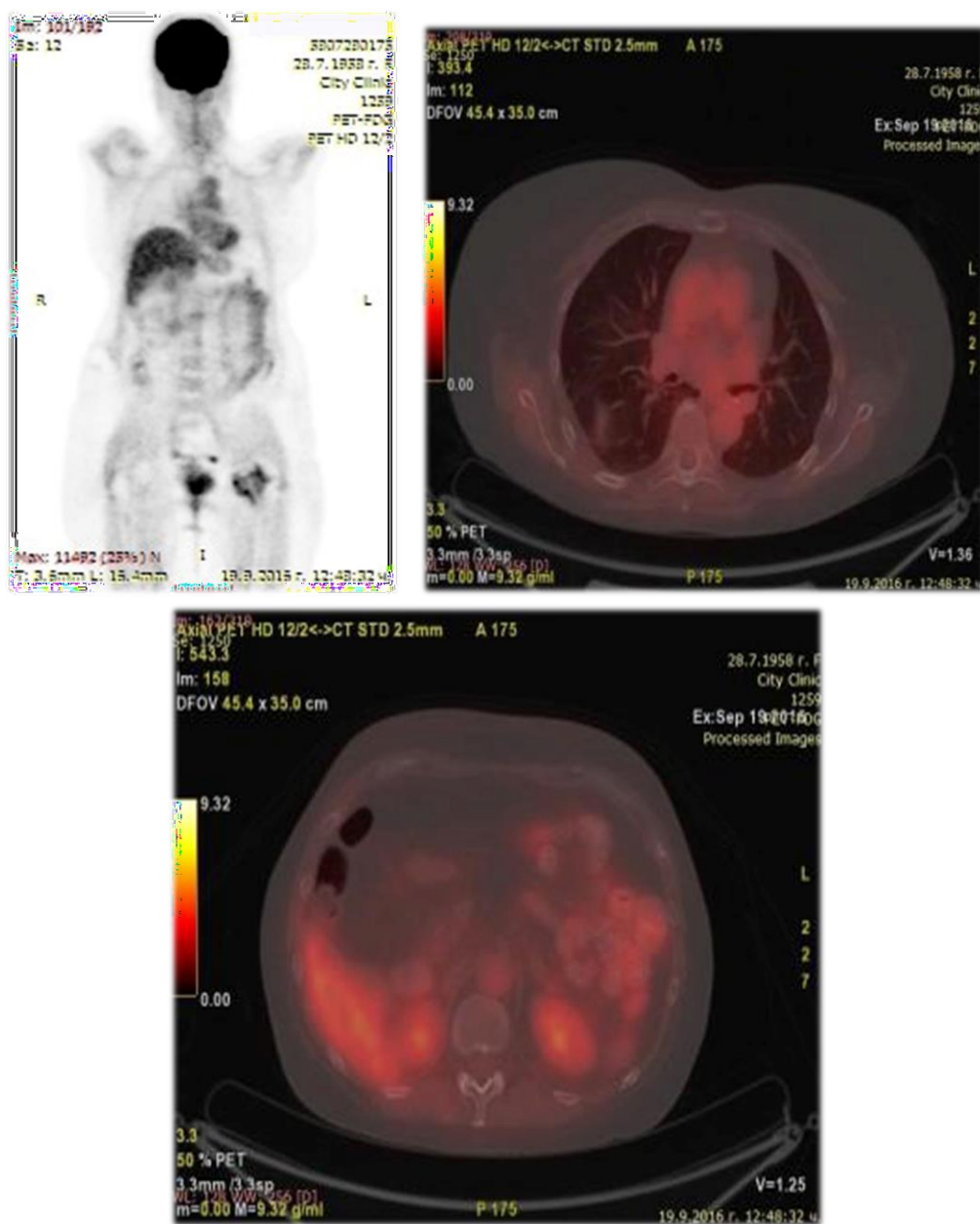
Патоморфологичното изследване показва метакронни пулмонална и надбъбечна метастаза, свързани с първичното огнище. По отношение на лезията в лява илиачна кост се взе решение за проследяване, като въпросната не показва последваща динамика.

При болната бяха проведени 4 курса химиотерапия.

През април 2015 г. беше установена формация на десен надбъбрек, която след РЕА се верифицира като аденом. През декември същата

година е установена мозъчна метастаза, контролирана чрез стреотактична хирургия и последваща метастазектомия.

В следващите 21 месеца пациентката беше в свободен от заболяването интервал, без данни за рецидив от направените ПЕТ/КТ и ЯМР на мозък (фиг. 35).

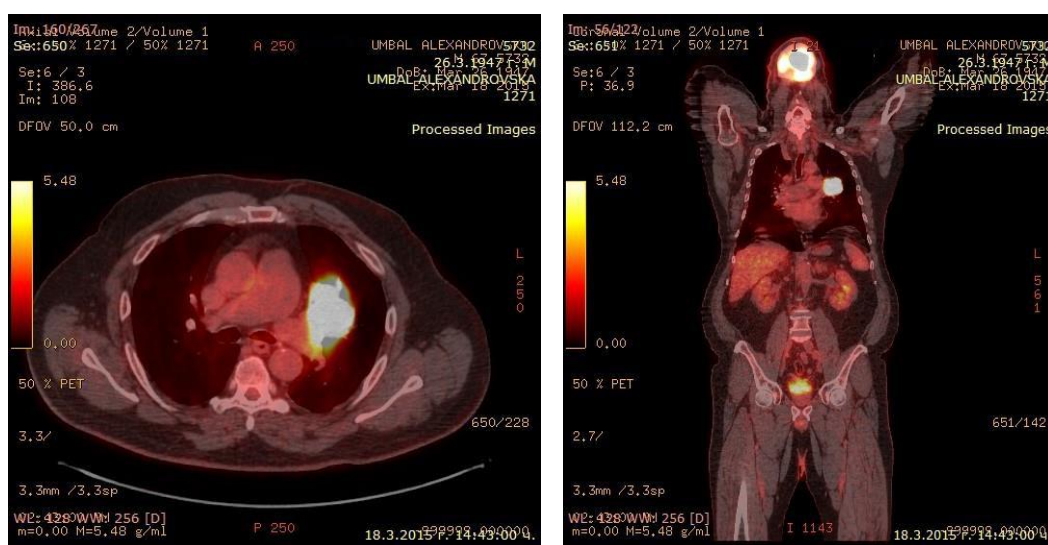


Фигура 35. Контролен ПЕТ/КТ без данни за рецидив и прогресия.

През септември 2017г. се установиха 4 нови метастази, които бяха третирани чрез радиохирургия и химиотерапия.

Пациентката почина 57 месеца след първата операция (м. юли 2019г.), поради прогресия на мозъчните метастази.

Третият пациент е започва лечението си на 67 г. , като няма данни за придружаващи заболявания и постъпва в клиниката през 2015 г. по повод формация в десен горен белодробен дял (Фиг.36).

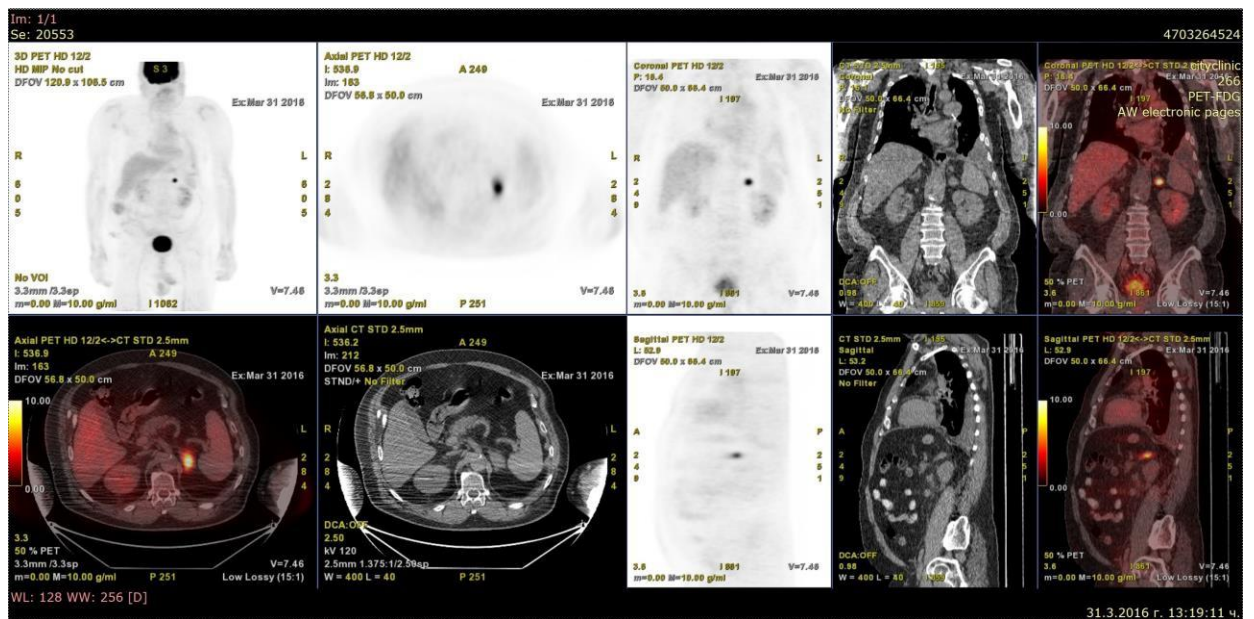


Фигура 36. – ПЕТ с данни за формация в ляв горен белодробен дял с размер 5/3.5 см.

Извършена е лява горна лобектомия и системна медиастинална лимфа дисекция. Окончателният хистологичен резултат верифицира Невроговяващ плоскоклетъчен карцином – T2aN0M0, st.IB.

Не се наблюдаваха следоперативни усложнения и пациентът беше изписан на 7-ми следоперативен ден.

При контролен ПЕТ след 13 месеца се установи метаболитно активна лезия в ляв надбъбрек с размер 35/35мм.(Фиг.37)



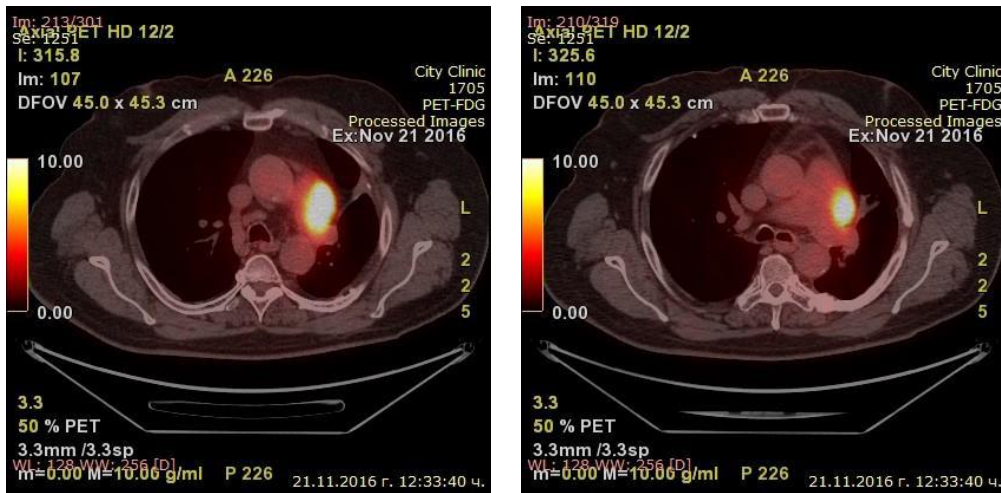
Фигура 37. Данни за метаболитно активна лезия в лява надбъбречна жлеза на контролен ПЕТ.

Извърши се РЕА вляво, без усложнения, като болният беше дехоспитализиран на 5-ти следоперативен ден.

Морфологично се верифицира метастаза от първичния карцином на бял дроб, като след ревизия на препаратите и имунохистохимия се установи, че се касае за саркоматоиден вариант.

Започна се химиотерапия с Карбоплатина и Гемцитабин, която след три цикъла бе прекъсната, поради нежелани реакции.

Шест месеца по-късно (Ноември 2016) се направи контролен ПЕТ, на който се установи метаболитно активна лезия в аортополмоналния прозорец, представляващ пакет лимфни възли с размер 35/25 мм. (Фиг.38).



Фигура 38. Метаболитно активен пакет лимфни възли в аортопулмоналния прозорец.

На последваща сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротид се установи леко повишен експресия на соматостатинови рецептори на описаната формация.

Проведе се лечение със Сандостатин, като при последното проследяване (01.06.2020) болният е без данни за прогресия на заболяването и в свободен от заболяването интервал.

6. ОБСЪЖДАНЕ

Надбъбречните жлези са сред органите с най- често засягане от метастатични лезии. Честотата на надбъбречни лезии при първоначално стадиране на пациенти с операбилен НДКБК варира от 4% до 18%, но приблизително 60% от тях са доброкачествени [52].

В миналото наличието на далечна метастаза е приемано за клиничен стадий, в който радикалното лечение не е възможно, дългосрочна преживяемост не е достижима и пациентите са подлагани единствено на палиативни терапевтични мероприятия.

Въпреки значителните постижения в онкологичната терапия, голяма част от пациентите с НДКБК развиват далечни метастази. Макар новите терапевтични възможности като таргетна терапия и имунотерапия значително да подобряват преживяемостта при пациенти с НДКБК в IV клиничен стадий, групата с изолирани далечни метастази е обособена в отделен подстадий, поради по-добрата си прогноза и възможността за повлияване чрез методи за локален контрол, включително хирургия.

С напредване на образната диагностика, инвазивните техники за морфологична верификация и стадиране, както и разширяването на възможностите на конвенционалната и минималнинвазивна хирургията, лъчетерапията и медицинската онкология, вариантите за радикално лечение при селектирани пациенти в IVA стадий са все по- актуална тема.

В цитираната литература са включени резултати от проучвания на различни автори, демонстриращи по- висока преживяемост и по- дълъг СЗИ при хирургично лечение на селектирани болни с изолирани надбъбречни метастази.

Актуалността на темата се допълва и от липсата на достатъчна доказателствена база и многото все още дискутабилни въпроси относно селекцията на пациентите, прогностичните фактори и следоперативното поведение.

Мястото на хирургията в мултимодалното лечение на тази група болни се дискутира още от 1982 г., когато Twomey et al. [4] първи докладват добри резултати след адреналектомия по повод на изолирана метастаза от НДКБК. Следват и други доклади, в които петгодишната преживяемост след адреналектомия по повод на изолирана метастаза от НДКБК варира от 23.3% до 33% [13, 20, 53, 55, 56].

Средна преживяемост в нашата група от 11 пациенти е 47,4 месеца. Същевременно най- високата средна преживяемост при цитиратите в литературния обзор автори, представящи хирургично третирани групи от пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, е 31 месеца (табл. 12).

Таблица 12. Средна преживяемост на хирургично третирани пациенти с ДКБК и изолирани надбъбречни метастази.

Водещ автор	Година на публикация	Брой Пациенти	Преживяемост след адреналектомия (месеци)	Средна преживяемост след Адреналектомия (месеци)
Porte HL[20]	1998	11	4,4,6,8,13,24,66+,10+,6,14,6+	6
Lo[68]	1996	10	NA	13
Luketich[69]	1996	8	NA	31
Wade[71]	1998	14	0.7,0.9,3,5,6,11,11,13,	18
Kim[51]	1998	17	NA	14
Porte HL[73]	2001	43	NA	11
Mercier[53]	2005	23	7,41,100,16,110+,94+,6,11,2,16,5,2,9	13.3
Pfannschmidt[16]	2005	11	72+,10,6,13,9+,10,12,	12.6
Lucchi[63]	2005	10	18,9,14,80+,14,12,43+, 38,44+,37+	18
Itou[79]	2006	6	NA	24
Strong[81]	2007	39	NA	17
Sebag[62]	2006	9	68+,66+,24,24+,23, 22,19+,1,1+	23

Безопасността на хирургичното лечение и тази група пациенти се демонстрира и в нашите резултати, където липсват ранни следоперативни усложнения и удължен болничен престой.

Наблюдава се само едно късно следоперативно усложнение - късен постпулмонектомичен емпием без фстула на бронхилния чукал. След успешното му овладяване пациентката бе подложена на адрналия по повод изолирана надбъбречна метастаза, а постигнатата преживяемост е отлична, като към края на проучването, над пет години след началото на лечението пациентката е жива, с отлично качество на живот и без данни за нова прогресия.

Този случай демонстрира ясно, че преминаването през тежки следоперативни усложнения не е абсолютна контраиндикация за поседващо хирургично третиране на надбъбречната метастаза.

Анализирани са и дискутабилните по литературни данни фактори, повлияващи дългосрочните резултати и преживяемостта - възраст и пол на пациентите, страна на метастазата, време на поява, медиастинален нодален статус и хирургична техника.

Собствените резултати при тези 11 пациенти не показват статистически значима разлика в преживяемостта по пол. Средната преживяемост при мъжете е 51.9 месеца, а при жените 54 месеца ($p > 0.05$). Цитираните в обзора автори също не идентифицират статистически значима разлика и пола на пациентите като предиктор.

Статистически значима разлика се открива по възраст. При разделяне на пациентите в две групи (до 58 включително и 59 и повече навършени години) се установи значима разлика в тяхната преживяемост ($p = 0.033$). Пациентите в по-високата възрастова група са живи (няма нито един починал), докато сред по-младите само едно лице е живо, а останалите 4 са починали. Значението на този фактор не е разглеждано в наличните до момента проучвания и за изясняване

на влиянието му са необходими допълнителни данни върху по- голям брой пациенти.

Липсва статистически значима разлика при сравняване на пациентите със синхронни и метакронни метастази - средната преживяемост е съответно 47.4 и 56.1 месеца ($p>0,05$). Наличната по- висока преживяемост в групата с метакронни, без да е статистически значима, е в унисон със заключенията на други автори, анализирали този критерий - Tanvetyanon et al. [56] докладват средна преживяемост от 12 месеца при пациенти със синхронни метастази и 31 месеца при тези с метакронни метастази. Xin-Liang et al.[13] анализират този фактор при серии, включващи общо 98 пациенти, като тези с метакронни метастази също имат значително по- добра преживяемост.

До същите заключения стигат и Pfannschmidt et al. [16] и Mercier et al. [53] достигат до същите заключения, като свободни от заболяването интервал повече от шест месеца след белодробната резекция се счита за благоприятен прогностичен фактор. Същевременно Raz et al. [102] и Kirsch et al. [66] не наблюдават разлика в преживяемостта при сравняване на двете групи.

При анализ на резултатите не се отчита статистически значима разлика между пациентите с ипсилатерални и контралатерални метастази - средната преживяемост е съответно 56.1 и 48.6 месеца. В най- голямото до момента мултицентрово проучване, Porte et al. [73] също не отчитат разлика в преживяемостта в зависимост от локализацията на метастазата. Същевременно Raz et al. [102] докладват значително по- добра петгодишна преживяемост при пациентите с ипсилатерална метастаза, достигаща 82%.

Ролята медиастиналния нодален статус като самостоятелен предиктор не може да бъде анализирана в тази група от 11 пациенти, тъй като въвличането на медиастиналните лимфни възли е възприето като изключващ критерий и само един от тях е с N2 заболяване.

Цитираното проучване в което сравняваме преживяемостта при пациенти с N2заболяване без дистантни промени и такива с надбъбречни метастази и N0, ясно демонстрира самостоятелната ролята на медиастиналния нодален статус като мощен предиктор, показващ по- голяма значимост от изолираната надбъбречна метастаза.

Същевременно е литературата все още липсва консенсус по отношение на този прогностичен фактор. Отделните автори групират пациентите по различни критерии, а някои въобще не разглеждат ролята на нодалния статус.

Xin – Lang et al. [13] докладват значително по- висока средна преживяемост след адреналектомия по повод изолирана метастаза при пациентите с N0 статус, но разглеждат заедно тези с N1 и N2 заболяване. Raz et al. [102] отчитат значително по- ниска преживяемост след адреналектомия при N2 заболяване, като разглеждат пациентите с N1 и N0 заболяване в обща група.

Според Mercier et al. [53] нодалният статус не оказва значимо влияние върху преживяемостта, а Luketich et al. [69] въобще не разглеждат този фактор самостоятелно.

Пациентите, при които адреналтомията е извършена чрез РЕА, са сравнени тези, при които са използани други опратини техники. Липсата на усложнения и статистически значима разлика в преживяемостта показва, че този метод освен безопасен е свързан и с достатъчно добри резулутати по отношение на онкологичната радикалност.

В представените случаи със следоперативна олигопрогресия и приложение на методи за локален контрол (хирургия и радиохирургия) се отчитат отлични резултати, като двама от тези пациенти са живи към края на проучването и в свободен от заболяването интервал.

В нашият материал за пръв път в България се докладва едноетапно извършване на радикална белодробна резекция по повод НДКБК и адреналектомия с трансдиафрагмален достъп по повод на изолирана ипсилатерална метастаза. Липсата на усложнения и добрите онкологични резултати позволяват този метод да се има предвид при пациенти с операбилен НДКБК в ранен локорегионален стадий и синхронна ипсилатерална надбъбречна метастаза вляво.

Прави впечатление малкият обем на извадката, състояща се от 11 болни, който се отразява и на интерпретацията на статистическите данни. При отчитане на този фактор трябва да се имат предвид ниската честота на изолирани надбъбречни метастази при пациенти с НДКБК, както и строгата селекция на кандидатите за хирургично лечение, като са включени само тези в ранен локорегионален стадий според данните от предоперативното стадиране. По същите причини в литературата са описани едва 5 серии с по-голям брой пациенти (**табл. 10**), като най-голямата представлява мултицентрично проучване, състоящо се от 43 пациенти.

Хирургичното лечение при пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази е мултидисциплинарен проблем, който има нарастваща актуалност, дължаща се отчетените от много автори добри резултати и напредъка във всички аспекти на диагностиката и лечението на онкологичните заболявания.

Очаква се натрупването на допълнителни данни върху по-голям брой пациенти не само да затвърди мястото на хирургичното лечение при тази група пациенти, но и да доведе до по-категорични изводи относно влиянието на различните прогностични фактори.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Макар резултатите от статистическите тестове да не бива да се приемат за абсолютни, тъй като малкият обем на извадката предполага по-трудно доказване на статистическа значимост на разликите (по-малка мощност на критерия), на база собствен опит и литературните данни, могат да се направят следните заключения:

1. Хирургията е метод, позволяващ дългосрочна преживяемост при селектирани пациенти с резектабилен НДКБК в ранен локорегионален стадий и изолирани надбъбречни метастази.
2. Едноетапната операция с белодробна резекция и трансдиафрагмална адреналектомия е възможен подход при синхронни метастази вляво.
3. РЕА е ефективен и безопасен минимално инвазивен метод, без компромис с онкологичната радикалност.
4. Медиастиналният нодален статус е значим самостоятелен прогностичен фактор при пациенти с резектабилен НДКБК и изолирани надбъбречни метастази.
5. Времето на поява, разположението на надбъбречната метастаза, хистологичния вариант на НДКБР, както и методът на адреналектомията не оказват значимо влияние върху преживяемостта.
6. Случаите на следоперативна олигопрогресия са подходящи за локален контрол чрез хирургия или радиотерапия.

8. ПРИНОСИ

Приноси с научен характер:

1. За пръв път в България се прилагат и се оценяват резултатите от хирургично лечение като част от мултимодалния подход при селектирани болни с операбилен НДКБК в ранен локорегионален стадий и изолирана надбъбречна метастаза.
2. Оценяват се различните прогностични фактори и тяхното влияние върху преживяемостта.
3. Прецизира се мястото на хирургични и нехирургични методи при олигопрогресия на заболяването след първоначално радикално хирургично лечение.

Принос с приложен характер:

1. Въвежда се едноетапната трансдиафрагмална адреналектомия при пациенти с левостранен локално операбилен НДКБР и синхронна адренална метастаза.
2. За първи път в световната литература е описан случай с отлична преживяемост след възникване на тежко усложнение (постпулмонектомичен емпием) в интервала след белодробната резекция, ликвидиран с модифицирана методика на Weder, последван от REA за синхронната олитарна адренална метастаза.

9. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

9.1 Публикации в списания с импакт фактор:

Semkov A., G.Yankov, E. Naseva, D. Petrov. Role of Mediastinal nodal status in the selection of patients with non-small cell lung cancer and isolated adrenal metastases for radical surgical treatment. Comptes rendus de L'Academie Bulgare des sciences. /протокол 10/29.11.2019/. IF:0.251

9.2 Публикации в списания без импакт фактор:

1. Shumarova S., D. Petrov, K. Angelov, K. Grozev, A. Semkov, D. Petrov Adrenalectomy for isolated metastases. Journal of IMAB, 2017 Jul-Sep;23(3).

2. А. Семков, Г. Янков, Д. Джурич, Е. Насева, С. Шумарова, Г. Тодоров, Д. Петров. Хирургично лечение при болни с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази. Онкология 3/2019, 5-13.

9.3. Участия в международни конгреси и публикации на Английски език:

1. Petrov, D. Semkov, A. Djuric, D. Naseva, Emilia Yankov, Georgi Shumarova, S. Todorov, G. (2018). P3.08-12 Long-Term Outcome After Adrenalectomy for Isolated Adrenal Metastasis in Otherwise Operable Patients With NSCLC - Two Institutions Study. Journal of Thoracic Oncology. 13. S944. 10.1016/j.jtho.2018.08.1763.

2. Petrov, D. Yankov, Georgi Atanassova, M. Semkov, A. Bichev, Stoyan. (2018). P3.13-19 Surgery for cIIIB Lung Adenocarcinoma After Response to Erlotinib, Survival and Management of Postoperative Oligoprogressions. Journal of Thoracic Oncology. 13. S983. 10.1016/j.jtho.2018.08.1859.

3. Yankov, Georgi Semkov Anatoli, Plochev Mihail & Petrov, Danail. (2018). Up-today approaches in the surgical treatment of post-

pneumonectomy empyema. PA1741. 10.1183/13993003.congress-2018.PA1741.

4. Petrov Danail, SemkovAnatoli, Iankov Georgi. (2017). Cushing's syndrome as a first sign of lung carcinoid in radically operated patient- case report. PA2460. 10.1183/1393003.congress-2017.PA2460.

5. Petrov, Danail & Semkov, Anatoli & Iankov, Georgi & Todorov, Georgi. (2017). Adrenalectomy for isolated adrenal metastases in operable patients with NSCLC- single institution study. PA2050. 10.1183/1393003.congress-2017.PA2050.

6. Petrov, Danail & Semkov, Anatoli & Iankov, Georgi & Todorov, Georgi. (2017). Adrenalectomy for isolated adrenal metastases in operable patients with NSCLC- single institution study. PA2050. 10.1183/1393003.congress-2017.PA2050.

7. Semkov, Anatoli & Plochev, Mihail & Iankov, Georgi & Petrov, Danail. (2017). Concomitant right intralobar pulmonary sequestration (IPS) and mediastinal bronchogenic cyst (MBC) in elderly patient presented with hemoptysis: case report. PA2063. 10.1183/1393003.congress-2017.PA2063.

8. Petrov, Danail & Iankov, Georgi & Shumarova, Svetlana & Semkov, Anatoli & Todorov, Georgi. (2016). Adrenalectomy for isolated lesions in operable patients with non-small-cell lung cancer. European Respiratory Journal. 48. PA595. 10.1183/13993003.congress-2016.PA595.

10. БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Петров Д. Ръководство с атлас- Гръдна хирургия, 2011, стр.241.
2. Георги Г , "Съвременно лечение на постпулмонектомичния емпием", 2018, 89-90.
3. LUNG CANCER FACT SHEET IASLC Highlights Promising Advances.
4. Twomey et al. Successful Treatment of Adrenal Metastases From Large-Cell Carcinoma of the Lung - JAMA. 1982;248(5):581-583. doi:10.1001/jama.1982.03330050063034.
5. L.B. Saltz, J.V.Cox, C.Blanke et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer.Irinotecan Study Group, N. Engl. J.Med.343(2000)905–914.
6. Salah,K.Watanabe,S.Welter, et al. Colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and construction of a clinical lung metastasectomy prognostic model, Ann.Oncol.23(2012)2649–2655.
7. S. Hellman,R. R.Weichselbaum, Oligometastases, J.Clin. Oncol. 13(1995)8–10.
8. A.Takeda, N.Sanuki, E.Kunieda. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer,World J. Gastroenterol.20(2014)4220–4229.
9. T.Hiraki, H.Gobara,T.Iguchi et al. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer, World J.Gastroenterol. 20(2014)988–996.
10. Y.Yamauchi,Y.Izumi, K.Hashimoto, et al. Needle-tract seeding after percutaneous cryoablation for lung metastasis of colorectal cancer , Ann. Thorac. Surg.92(2011)e69–e71.).
11. A.B.Ashworth, S.Senan, D.A.Palma et al. An individual patient data meta analysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer, Clin. Lung Cancer 15 (2014) 346–355.).

12. Goldstraw P et al. *Journal of Thoracic Oncology* , 2016 11, 39-51 DOI: (10.1016/j.jtho.2015.09.009).
13. Xin-Liang Gao, Ke-Wei Zhang, Ming-Bo Tang et al. Pooled analysis for surgical treatment for isolated adrenal metastasis and non-small cell lung cancer - *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 24 (2017) 1-7 - doi:10.1093/icvts/ivw321.
14. Engelman RM, Mcnamara WL. Bronchogenic carcinoma: a statistical review of 234 autopsies. *J Thorac Surg* 1954;27:227–34.
15. Marabella P, Takita H. Adenocarcinoma of the lung: clinicopathological study. *J Surg Oncol* 1975;7:205–12.
16. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69:251–8.
17. Higashiyama M et al. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy - *International Surgery*, 01 Apr 1994, 79(2):124-129 PMID: 7523325.
18. Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JJ et al. Isolated adrenal masses in non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153: 217-218.
19. Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9: 1462-1466, 1991.
20. Porte HL et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65(2):331–5. [PubMed: 9485224].
21. Matthews MJ et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep.* 1973; 4(2):63–7. 3.
22. Finke NM et al. Autopsy results after surgery for non-small cell lung cancer. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* 2004; 79(11):1409–14.).

23. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung-a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* 1997; 36: 301-306.
24. Karolyi P. Do adrenal metastases from lung cancer develop by lymphogenous or hematogenous route? *Journal of surgical oncology*. 1990;43(3):154–6.
25. Karagkiouzis G, Koulaxouzidis G, Tomos P, et al. Solitary metastasectomy in non-small cell lung cancer. *J BUON*. 2012;17(4):712-718.
26. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8786–93.
27. Kocijancic I, Vidmar K, Zwitter M et al. The significance of adrenal metastases from lung carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 87-88.
28. Onuigbo WIB. Some observations on the spread of lung cancer in the body. *Br J Cancer* 1957; 11: 175-180.
29. Onuigbo WIB. Lymphangiogenesis may explain adrenal selectivity in lung cancer metastases. *Med Hypotheses* 2010; 75: 185-186.
30. Kocijancic I et al. The significance of adrenal metastases from lung carcinoma. *Eur J Surg Oncol*.2003; 29(1):87–8. [PubMed: 12559083]).
31. Onuigbo WI. The carriage of cancer cells by the thoracic duct. *British journal of cancer*. 1967;21(3):496–500. [PubMed: 4861441].
32. Riquet M et al. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73(3):892–8. discussion 898–9. [PubMed: 11899197].
33. Lawerenz JU et al. Anthracosilicosis changes in abdominal lymph nodes in miners. *Pneumologie*. 1990; 44(Suppl 1):254–5. [PubMed: 2367384].

34. Newton PK, et al. Spreaders and sponges define metastasis in lung cancer: a markov chain monte carlo mathematical model. *Cancer research*. 2013;73(9):2760–9.
35. Karanikiotis C, Tentes A., Markakidis S et al. Large bilateral adrenal metastases in non-small cell lung cancer. *World J of Surg Oncol*.2004;37(2):87.
36. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:95-101.6.
37. Zheng QY, Zhang GH, Zhang Y et al. Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases. *Oncology Letters*. 2012; 3(4):917-920.
38. Kung AW, Pun KK, Lam K et al. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer*. 1990;65:177-9.
39. Katz RL, Shirkhoda A. Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient. Results of a clinical, radiologic, and fine-needle aspiration study. *Cancer* 55: 1995-2000, 1985.
40. Sahdev A, Reznick RH. Imagingevaluation of the nonfunctioning indeterminate adrenal mass. *Trends Endocrinol Metab* 15: 271-276, 2004.
41. Saboorian MH, Katz RL, Charnsangavej C. Fine needle aspiration cytology of primary and metastatic lesions of the adrenal gland. A series of 188 biopsies with radiologic correlation. *Acta Cytol* 39: 843-851, 1995.
42. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T et al. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable nonsmall-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 15: 597-601, 1999.
43. Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control* 9: 326- 334, 2002.

44. Bendinelli C, Lucchi M, Bucciante 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* 8: 119-124, 1998.
45. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *J Comput Assist Tomogr* 19: 434-439, 1995.
46. de Agustín P, López-Ríos F, Alberti N, Pérez-Barrios A. Fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: A ten-year experience. *Diagn Cytopathol* 21: 92-97, 1999.
47. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, Stephens DH et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 193: 341-344, 1994.
48. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 123: 147S-156S, 2003.
49. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 45: 2058-2062, 2004. 44. Jana S, Zhang T, Milstein DM, et al. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 29-35, 2006.
50. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B et al. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 212: 35-41, 1999.
51. Yun M, Kim W, Alnafisi N et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 42: 1795-1799, 2001.
52. Sung YM, Lee KS, Kim BT et al. (18)F-FDG PET versus (18)F-FDG PET/CT for adrenal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients. *Korean J Radiol* 9: 19-28, 2008.
53. 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: 136-140.

54. Downey RJ, Ng KK, Kris MG et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 2002; 38: 193-197.
55. Beitler AL, Urschel JD, Velagapudi SR et al. Surgical management of adrenal metastases from lung cancer. *J Surg Oncol* 1998; 69: 54-57.
56. 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 systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142-1147.
57. Noriyasu Kawai, MD, PhD, corresponding author Keiichi Tozawa, MD, PhD, Takahiro Yasui, MD, PhD, et al. - Laparoscopic Adrenalectomy for Solitary Adrenal Metastasis From Lung Cancer, *JLSLS*. 2014 Jul-Sep; 18(3): e2014.00062. doi: 10.4293/JLSLS.2014.00062.
58. Chiaki Endo, MD, PhD, Tohru Hasumi, MD, PhD, Yuji Matsumura - A Prospective Study of Surgical Procedures for Patients With Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer , *Ann Thorac Surg ENDO ET AL* 259 2014;98:258–64.
59. Bastian S, Clerici T, Neuweiler J, Cerny T, Früh M. Surgical resection of isolated adrenal metastases in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution experience and review of the literature. *Onkologie*. 2011;34(12):665-670. doi:10.1159/000334541.
60. Muth A, Persson F, Jansson S, Johanson V, Ahlman H, Wängberg B. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(7):699-704. doi:10.1016/j.ejso.2010.04.002.
61. SUNAO SHOJI,1 YUKIO USUI,1 MAYURA NAKANO,1 - Surgical management of metastatic adrenal tumors: Decision-making factors in imaging - *Oncol Lett*. 2010 Nov; 1(6): 967–971. Published online 2010 Sep 23. doi: 10.3892/ol.2010.183.
62. Sebag F, Calzolari F, Harding J, et al. Isolated adrenal metastasis: the role of laparoscopic surgery. *World J Surg* 30: 888-892, 2006.

63. Lucchi M, Dini P, Ambrogi MC, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 27: 753-756, 2005.
64. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 44: 32-34, 1990.
65. Raviv G Klein E Yellin A Schneebaum S Ben-Ari G Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990; 4: 123-13.
66. Kirsch AJ, Oz MC, Stoopler M et al. Operative management of adrenal metastases from lung carcinoma. *Urology* 42: 716-719, 1993.
67. Ayabe H, Tsuji H, Hara S, Tagawa Y, Kawahara K, Tomita M. Surgical management of adrenal metastasis from bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1995;58:149–54.
68. Lo CY, Van Heerden JA, Soreide JA, et al. Adrenalectomy for metastatic disease to the adrenal glands. *Br J Surg* 1996;83: 528–33.
69. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1614-1616.
70. Urschel J D, Finley R K, Takita H. (1997) Sep, Long-term survival after bilateral adrenalectomy for metastatic lung cancer: A case report. , *Chest* 112(3), 848-50.
71. Wade T P, Longo W E, Virgo K S. (1998) Mar, a comparison of adrenalectomy with other resections for metastatic cancers. , *Am J Surg* 175(3), 183-86.
72. de Perrot M. Licker M. Robert J.H. Spiliopoulos A. Long-term survival after surgical resections of bronchogenic carcinoma and adrenal metastasis. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 1084-1085.
73. Porte H, Siat J, Guibert B et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multi-center study. *Ann Thorac Surg* 71: 981-985, 2001.

74. Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM et al. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol* 16: 293-306, 1999.
75. Pedro Bretcha-Boix, Ramo'n Rami-Porta, Miquel Mateu-Navarro et al. Surgical treatment of lung cancer with adrenal metastasis. *Lung Cancer* 27 (2000) 101–105.
76. Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:663-6.
77. Hasan R, Harold KL, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Outcomes for laparoscopic bilateral adrenalectomy, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2002, vol. 12 (pg. 233-6).
78. Muñoz A, López-Vivanco G, Mañé JM et al (2006) Metastatic non-small-cell lung carcinoma successfully treated with pre-operative chemotherapy and bilateral adrenalectomy. *Jpn J Clin Oncol* 36:731–734.
79. Itou S, Imai T, Usami N, et al. *Kyobu Geka* . Surgical treatment for adrenal metastasis from lung cancer 2006;59(1):47-52.
80. Abdel-Raheem MM, Potti A, Becker WK et al. Late adrenal metastasis in operable non-smallcell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 81-83.
81. Strong VE, D'Angelica M, Tang L et al. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol* 14: 3392-3400, 2007.
82. T. UNEK et al. Adrenalectomy for Isolated Metastasis in Five Patients with Lung Cancer: Single Centre Experience and Review of the Literature - *International Journal of Hematology and Oncology* - Number: 4 Volume: 21 Year: 2011 - doi: 10.4999/uhod.10092.
83. Thompson et al. 1997 - Laparoscopic (LA) versus open posterior adrenalectomy (PA) : a case-control study of 100 patients. *Dec*;122(6):1132-6.
84. 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.

85. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch of Surg*, vol.137,no8,pp.948-953,2002.
86. 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.
87. 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.
88. Sarela AI, Murphy I, Coit DG, Conlon KCP. Metastasis to the adrenal gland: The emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 10: 1191-1196, 2003.
89. Valeri A, Bergamini C, Tozzi F et al. A multicenter study on the surgical management of metastatic disease to adrenal glands. *J Surg Oncol*. 2011;103:400–405.
90. Prinze R: A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies. *Arch Surg*. 1995; 130:489–492.
91. Smith C, Weber C, Amerson J: Laparoscopic adrenalectomy: a new gold standard. *World J Surg* 1999;23:389–396.
92. 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.
93. Romero Arenas MA, Sui D, Grubbs EG et al. Adrenal metastasectomy is safe in selected patients. *Worl J Surg*. 2014;38(6):1336-42.
94. Ariyan C, Strong VE. The current status of laparoscopic adrenalectomy. *Advances in Surgery*. 2007;44:133–153.
95. Mazzaglia PJ, Vezeridis MP. Laparoscopic adrenalectomy: balancing the operative indications with the technical advances. *J of Surg Oncol*. 2010;101(8): 739– 744.

96. Li QY, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma:retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. *J Endourol.* 2010;24:1441–5.
97. 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.
98. Kang WH, Kim BS, Choi YB. Comparison of laparoscopic transperitoneal versus retroperitoneal adrenalectomy. *J Korean Soc Endosc Laparosc Surg.* 2010;13:22–25.
99. Suzuki K, Kageyama S, Hirano Y et al. Comparison of 3 surgical approaches to laparoscopic adrenalectomy: a randomized, background matches analysis. *J Urol.* 2001;166:437–43.
100. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140:943-948. Discussion 948-950.
101. Yuh et al. - Combined Robotic Lobectomy and Adrenalectomy for Lung Cancer and Solitary Adrenal Metastasis. *JSLs* 2012; 16(1): 173–177.
102. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC et al. Outcomes of Patients With Isolated Adrenal Metastasis From Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1788-1793.
103. Priya Sastry et al. Adrenalectomy for isolated metastasis from operable non-small-cell lung cancer - Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 18 (2014) 495–498 BEST EVIDENCE TOPIC – THORACIC doi:10.1093/icvts/ivt526 Advance Access publication 18 December 2013.