

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

АВТОРЕФЕРАТ

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

НА

Д-Р АНАТОЛИ ВАЛЕНТИНОВ СЕМКОВ

НА ТЕМА:

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

Научна Специалност: Гръдна хирургия

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

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

2020

СОФИЯ

Научно жури в състав:

Председател:

1. **Проф. д-р Данаил Борисов Петров, дмн – вътрешен член за МУ-София, Катедра по белодробни болести при МФ на МУ-София.**

Членове:

2. **Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм - вътрешен член за МУ-София, Катедра по белодробни болести на МФ при МУ-София.**
3. **Проф. д-р Ангел Петров Учиков, дмн – външен член за МУ-София, Медицински университет-Пловдив.**
4. **Проф. д-р Румен Николов Ненков, дм - външен член за МУ-София, Катедра Хирургични болести на УМБАЛ „Св. Марина“ на МУ-Варна**
5. **Доц. д-р Иван Петков Новаков, дм - външен член за МУ-София, Медицински университет-Пловдив.**

Резервни членове:

1. **Проф. Димитър Георгиев Петков, дмн – вътрешен резервен член за МУ-София, Катедра по сърдечно-съдова хирургия и инвазивна кардиология на МУ-София.**
2. **Проф. д-р Галина Петрова Куртева, дм - външен член за МУ-София, СБАЛ по Онкология – София, Клиника по химиотерапия.**

Дисертационният труд е представен на 109 страници и съдържа 38 фигури и 11 таблици. Литературната справка включва 103 заглавия, от които 2 на кирилица и 101 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет на Катедра по Белодробни Болести в МБАЛББ „Св. София” и е насрочена външна защита на 28.10.2020 г.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

СЗИ – Свободен от Заболяване Интервал
НДКБК – Недренноклетъчен 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.....	3
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	5
2.1. Цел.....	5
2.2. Задачи.....	5
III МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	6
V РЕЗУЛТАТИ.....	12
VI ОБСЪЖДАНЕ.....	44
VII ЗАКЛЮЧЕНИЯ.....	49
VIII ПРИНОСИ.....	49
IX ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ.....	50

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. 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.

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.

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 2008 г. 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.

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.

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.

Понастоящем прогностичните фактори, критериите за подбор на пациенти и мястото на различните хирургични техники са все още обект на множество дискусии.

2. 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 едностепенна 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. Оцелване 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 метахронна),
 - 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/*РЕА 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.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ

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

1. МБАЛБ „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.

3.2 ВКЛЮЧВАЩИ И ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

3.2.1 Включващи критерии

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

3.2.2 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.

3.3 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 утоняване 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.

3.4. ХИРУРГИЧНИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ.

Приложените хирургични методи по 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.

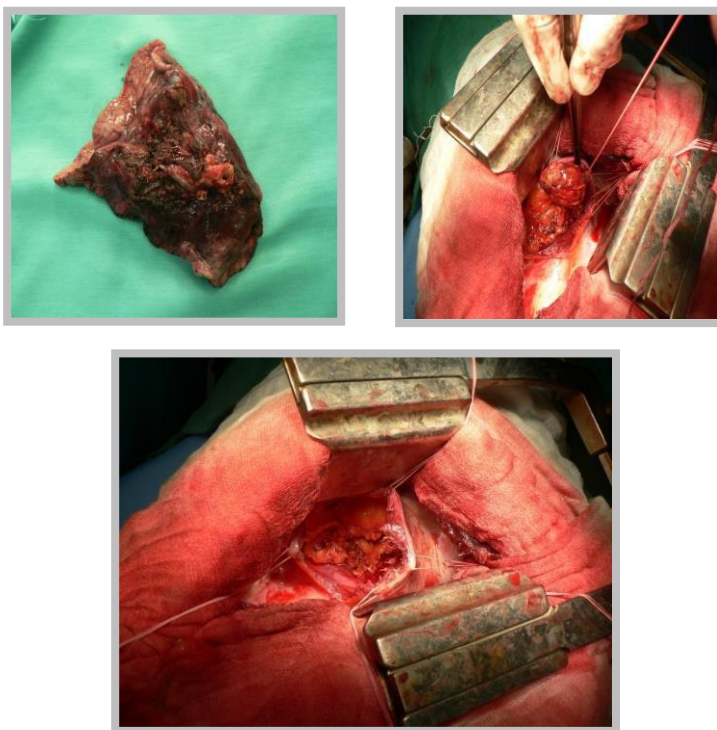
Медиастиналната лимфна дисекция включва отстраняване на всички достъпни медиастинали лимфи възли, като това задължително включва поне три групи, една от които е VII – бифуркационни. Поставеният плеврален дренаж се поставя на мека аспирация от 3-5 см.Н2О, като се отстранява на 24-я час след интервенцията.

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

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.1).



Фигура 1. 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.

3.5. 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.

3.6. 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 χ^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.

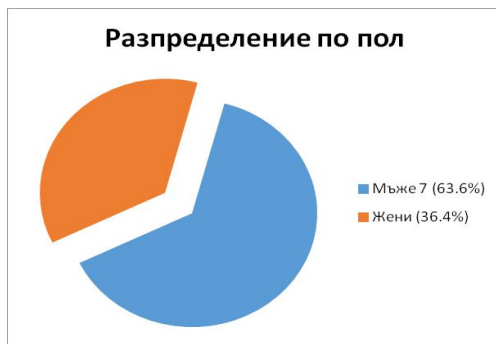
За статистически значими са приети резултатите при $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ.

Проследени са 11 пациенти, от които 7 мъже (63.6%) и 4 жени (36.4%) (Фиг. 2).

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 2. Разпределение на болните по пол.

4.2. 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.

4.3. 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. 3**).

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 3. Синхронни и метахронни надбъбречни метастази.

4.4. 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.

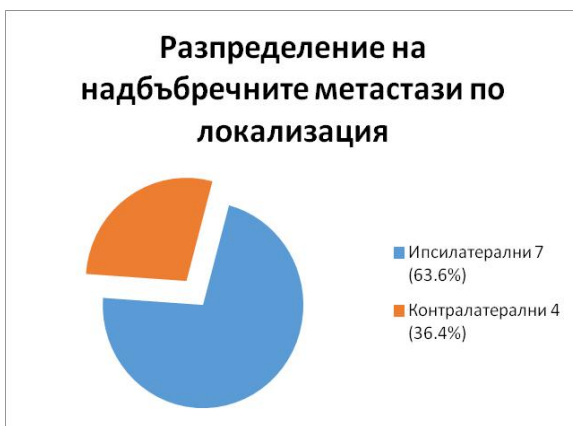
При 3 човека е установен тумор в ляв горен дял (27,3%), при други трима в ляв долен, при още трима в десен горен, а при други двама (18,2%) в десен долен дял на белия дроб (**Фиг.4**).



Фигура 4 - 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. 5**). 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 5. Локализация на надбъбречните метастази.

4.5. 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**)

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 1**.

Таблица 1. 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

4.6. 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. 2)**.

Таблица 2. 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 метахронни 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. 3**).

Таблица 3. Оперативни интервенции при болните с метакронни метастази.

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

4.7. РАННИ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ.

Не са наблюдавани периоперативна смъртност и ранни следоперативни усложнения.

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

4.8. 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. 6**), без наличие на фистула при извършената ФБС.

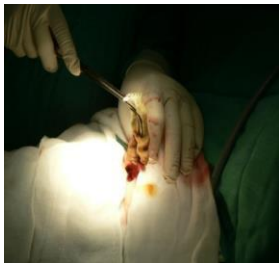


Фигура 6. Остатъчна кухина с хидро-аерично ниво шест месеца след лява пулмонектомия.

Проведе се оперативно лечение чрез VATS и ускорен метод на Weder-Петров (**фиг. 7**) 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 навсеки 48 часа - повтори се трикратно.
3. След санация на остатъчната кухина се извърши запълване с антибиотичен разтвор и дефинитивно затваряне.

14а.



14б.



14в



Фигура 7. 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 оперативен достъп.

След 12 дни пациентката беше дехоспитализирана с отличен краен резултат - ретракция и облитерация на кухината (фиг. 8).



Фигура 8. Ретракция на кухината месец след приложеното лечение.

4.9. 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.

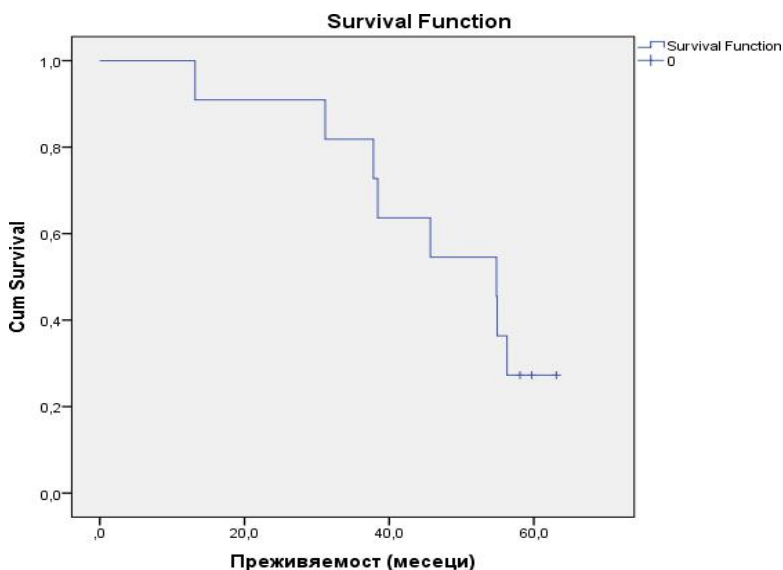
4.10. ОТДАЛЕЧЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ

4.10.1. 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.9)



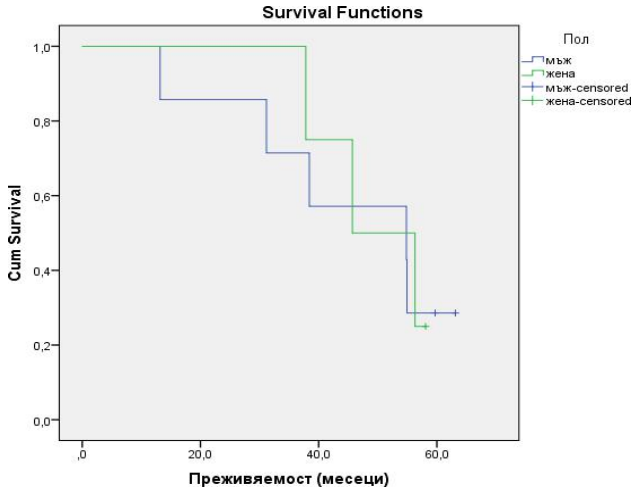
Фигура 9. Графика на преживяемостта по Kaplan Meier.

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

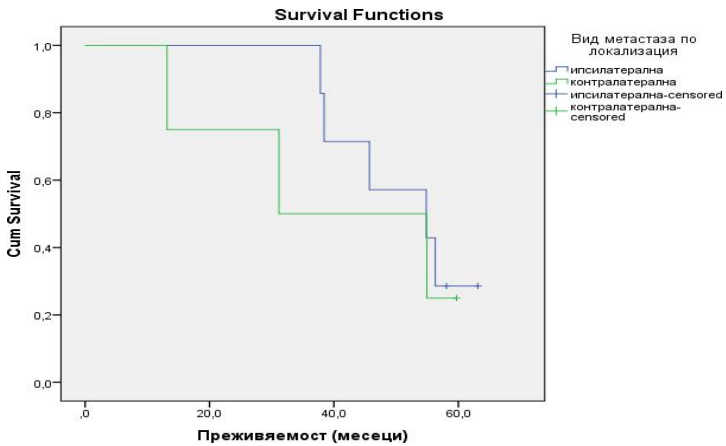
Не се доказаха значими различия в преживяемостта на пациентите според техни пол, локализация на първичния тумор и метастазата, хистологията, както и времето на поява на метастазата ($p > 0.05$) (табл. 4 и фиг.10-14)

Таблица 4. Сравнение на преживяемостта по споменатите критерии.

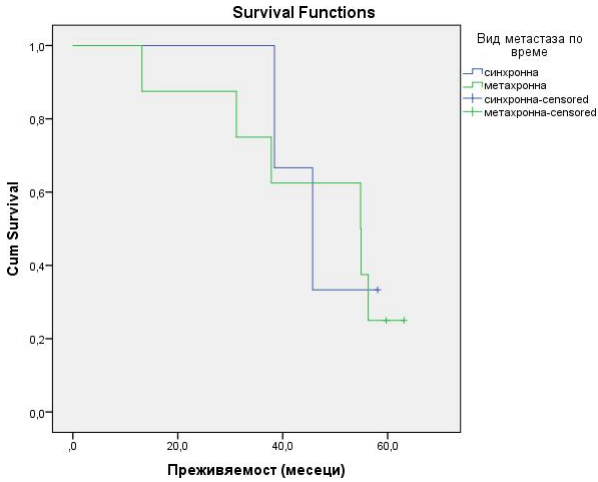
Категория	Средна преживяемост	95% CI долна граница	95% CI горна граница	1-г. преживяемост	2-г. преживяемост	3-г. преживяемост
мъж	45,5	32,7	58,4	100	85,7	71,4
жена	49,5	41,4	57,5	100	100	100
синхронна	47,4	38,2	56,6	100	100	100
метахронна	46,8	35,3	58,3	100	87,5	75,0
ипсилатерална	51,3	44,0	58,7	100	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



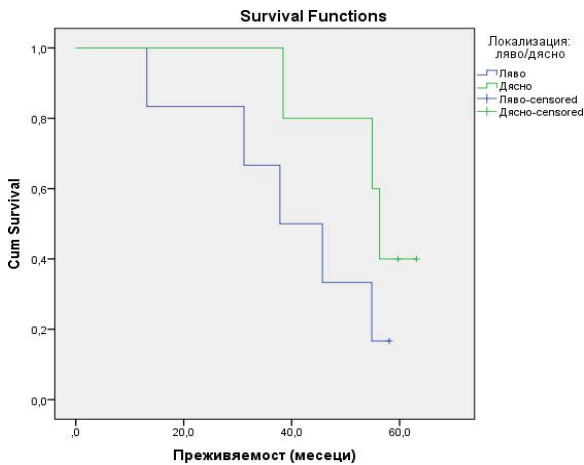
Фигура 10. Крива на преживяемостта полове.



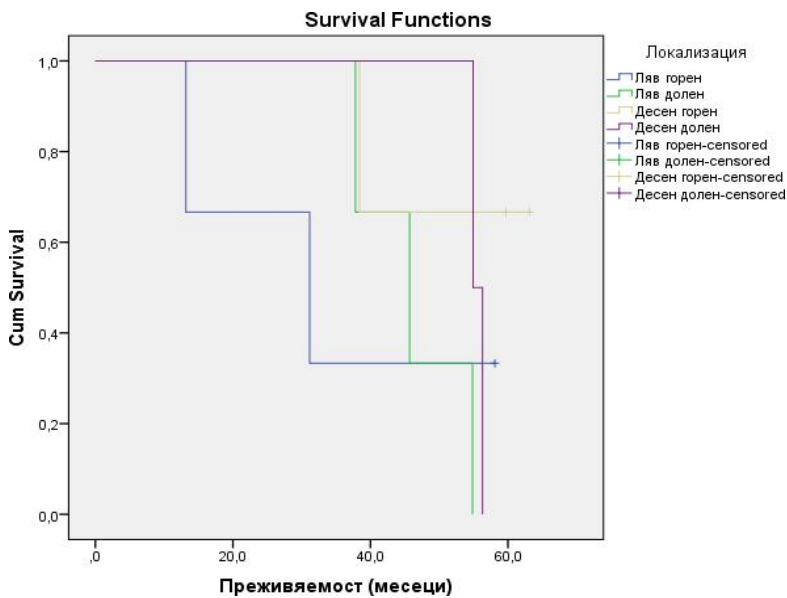
Фигура 11 Крива на преживяемостта според локализацията на метастазата



Фигура 12 Крива на преживяемостта при синхронни и метахронни метастази.

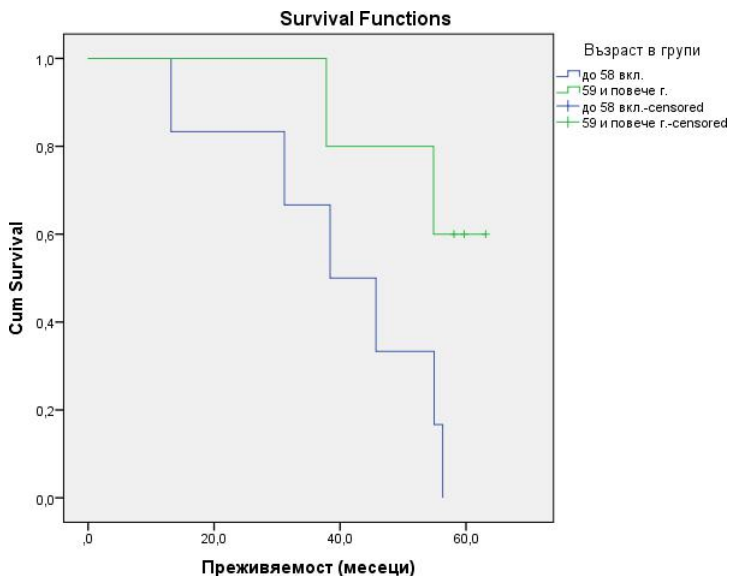


Фигура 13. Крива на преживяемостта според страната на първичния тумор.



Фигура 14. 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. 15).



Фигура 15. 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.

4.10.3 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 адrenaлектомията 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 адrenaлектомията 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 адrenaлектомия, а средения диаметър на метастазите е 24,5мм, без капсулна инвазия. При всички пациенти се проведе адювантна химиотерапия.

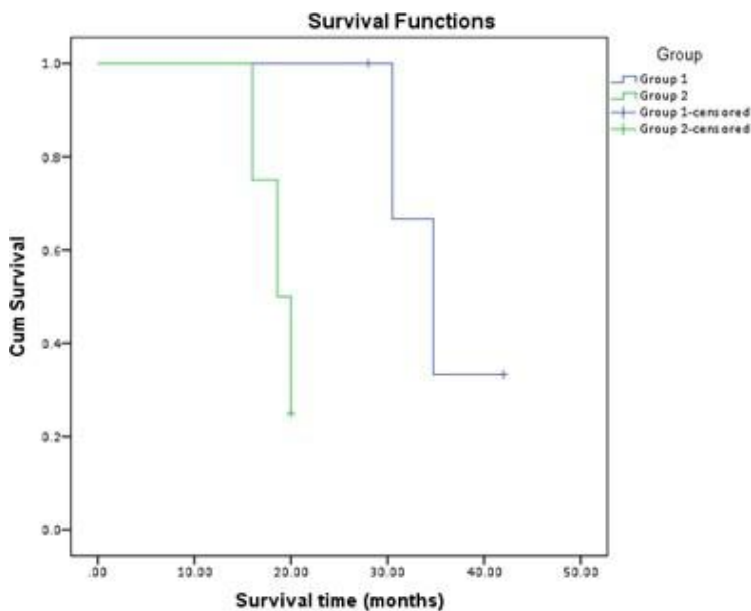
В група II бяха включени 4 пациенти със средна възраст от 58 (56-60) години, при които след адrenaлектомията се установи наличие на аденом. Морфологията на белодробния тумор е плоскоклетъчен карцином при трима пациенти и аденокарцином при един. Лобектомията със системна медиастинална лимфна дисекция е извършена при всички пациенти. Трима от пациентите са с патоанатомично доказан локорегионален стадий на pIIIА, а един е в стадий pIA. Всички адrenaлни лезии са синхронни и ипсилатерални със среден диаметър 25,3 см. Двама от пациентите в тази група бяха оперирани едноетапно - лява долна лобектомия и адrenaлектомия 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. 16)



Фигура 16 - Графика на преживяемостта в двете групи

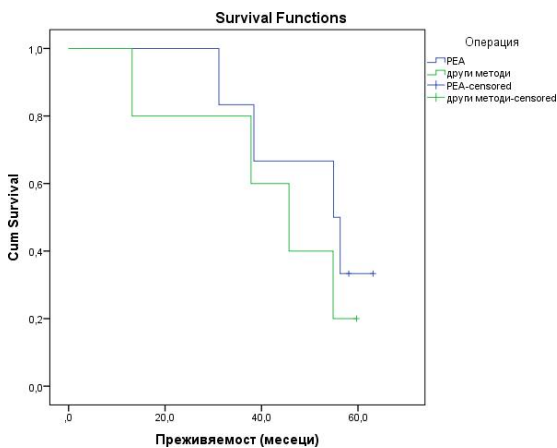
4.10.4 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА РЕА И ОСТАНАЛИТЕ МЕТОДИ ЗА АДРЕНАЛЕКТОМИЯ.

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

Таблица 5. 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. 17).



Фигура 17. Преживяемост при приложение на РЕА и други методи за адреналектомия.

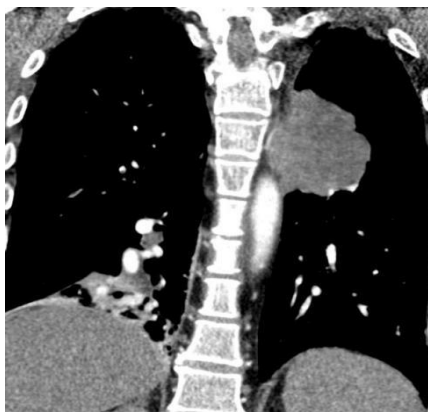
4.10.5 СЛЕДОПРАТИВНА ПРОГРЕСИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТОДИ ЗА ЛОКАЛЕН КОНТРОЛ.

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.

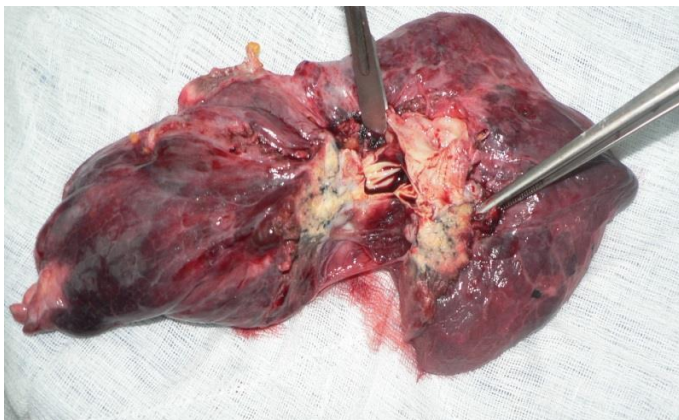
При пациентката имаше значителен коморбидитет: Захарен диабет, диабетна полиневропатия, обезитас, артериална хипертония, депресивно разстройство.

Предоперативно се извършиха ПЕТ, КТ с контраст, ФБС. Отчете 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. 18).



Фигура 18. Предоперативна КТ на пациентката.

През месец август 2015г. се извърши лява пулмонектомия и системна медиастинана лимфна дисекция (**фиг.19**). 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 19. 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 белодробен аденокарцином, без данни за капсулна инвазия. Болничият престой при ендоскопската интервенция е 4 дни, не са наблюдавани усложнения (**фиг. 20**).



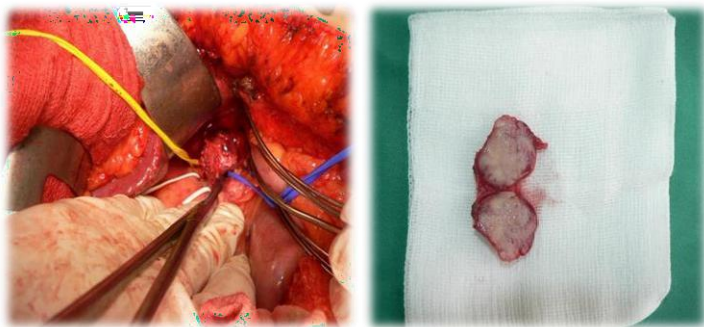
Фигура 20. Оперативен препарат от резецираната надбъбречна жлеза:

През Януари 2017г., на извършената контролна ПЕТ/КТ беше установена метаболитно активна интраабдоминална лезия - лимфен възел в областта на truncus coeliacus със SUVmax – 3.7 (фиг. 21).



Фигура 21. Метаболитно активен интраабдоминален лимфен възел.

Извърши се лапаротомия и екстирпация на лимфния възел, като патологично се доказва метастаза от карцинома. Нямаше следоперативни усложнения (**фиг. 22**).

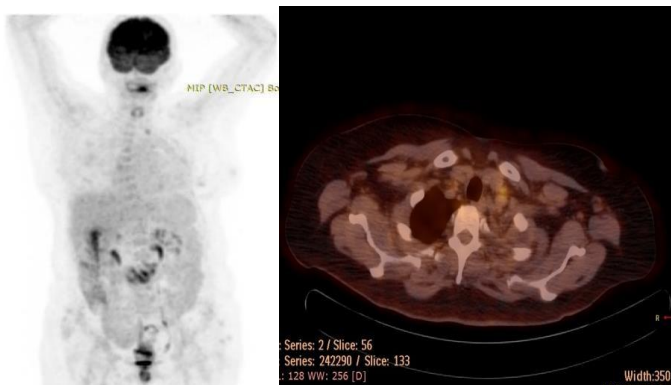


Фигура 22. Горна срединна лапаротомия и екстирпация на метастатичния лимфен възел

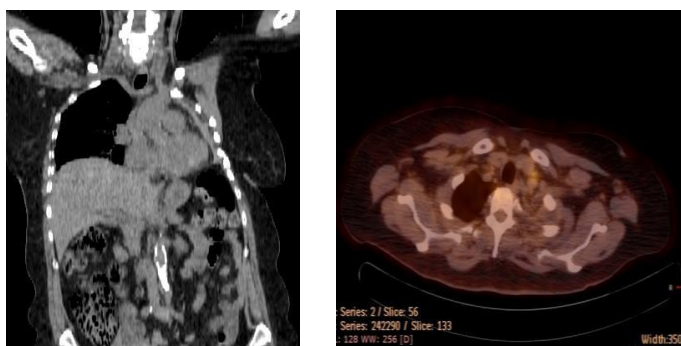
Осем месеца по-късно на направената контролна ПЕТ/КТ се установи интраторакално разположена лезия, около мястото на отделяне на лявата каротидна артерия, с размер около 1см и SUV_{max} – 3 (**фиг. 23**).

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

При последното проследяване, към 1.6.2020, пациентката е без прогресия и в свободен от заболяването интервал - 58 месеца след първата операция (**фиг. 24**).



Фигура 23. Интраторакален метастатичен лимфен възел.

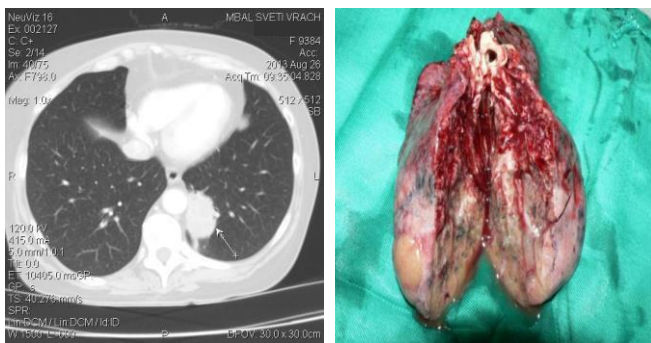


Фигура 24. Контролна ПЕТ/КТ без данни за локален рецидив и прогресия на заболяването.

Втората пациентка бе 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. 25**).

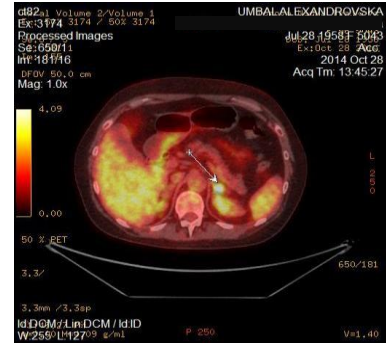
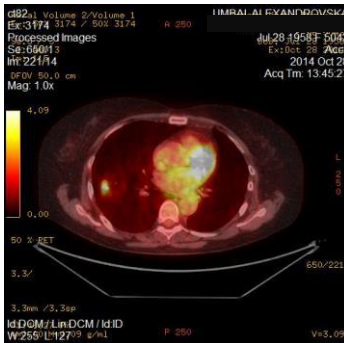
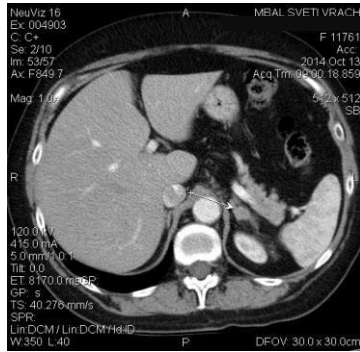
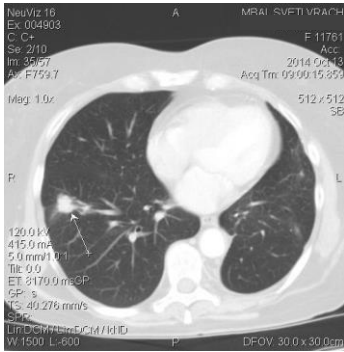


Фигура 25. Предоперативна КТ и резекционен препарат.

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

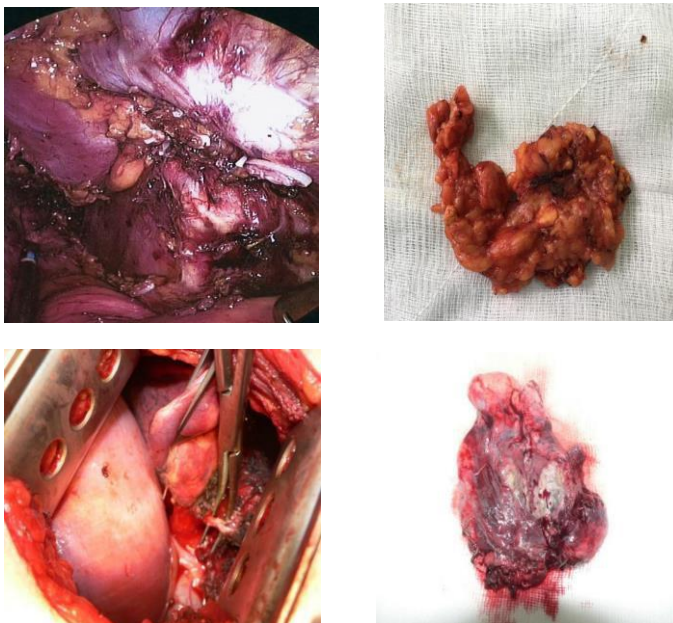
При рутинно проследяване 13 месеца по-късно, на контролната ПЕТ/ КТ бяха установени следите находки:

- 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. 26).



Фигура 26. 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. 27).



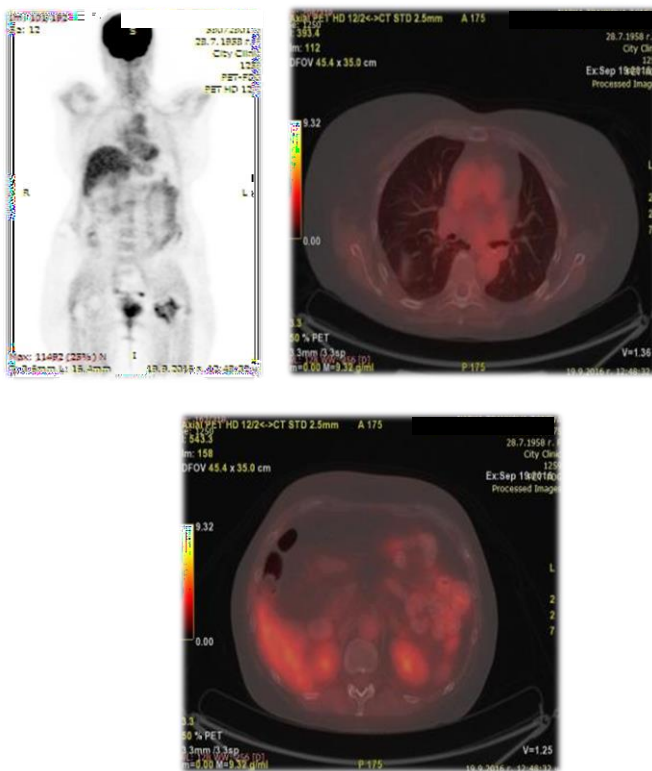
Фигура 27. Оперативно поле и резекционни препарати от извършените РЕА и дясна пирамидектомия.

Патоморфологичното изследване показва метахронни 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 2015г. беше установена формация на десен надбъбрек, която след РЕА се верифицира като аденом. През декември същата година е установена мозъчна метастаза, контролирана чрез стереотактична 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. 28).

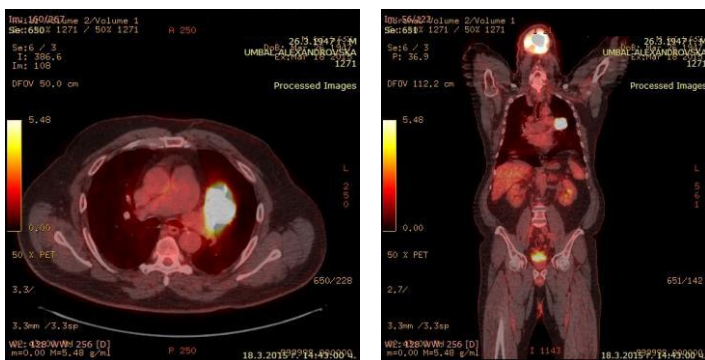


Фигура 28. Контролен ПЕТ/КТ без данни за рецидив и прогресия.

През септември 2017г. се установиха 4 нови метастази, които бяха третираны 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.29).

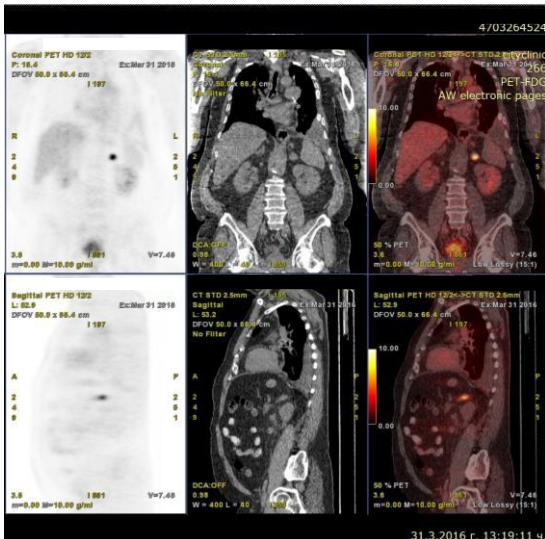
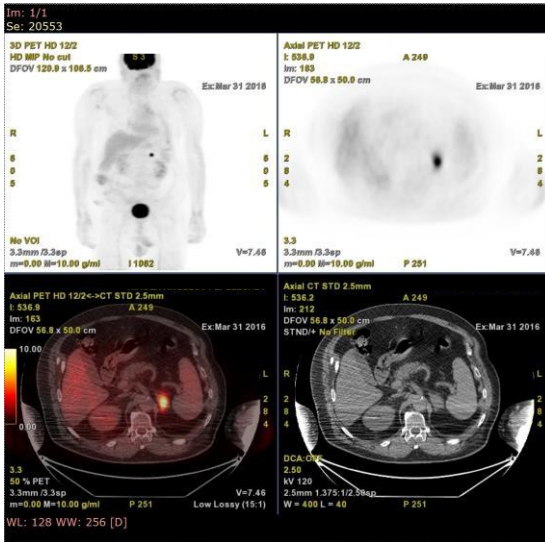


Фигура 29. – ПЕТ с данни за формация в ляв горен белодробен дял с размер 5/3.5 см.

Извършена е лява горна лобектомия и системна медиастинална лимфна 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.30)



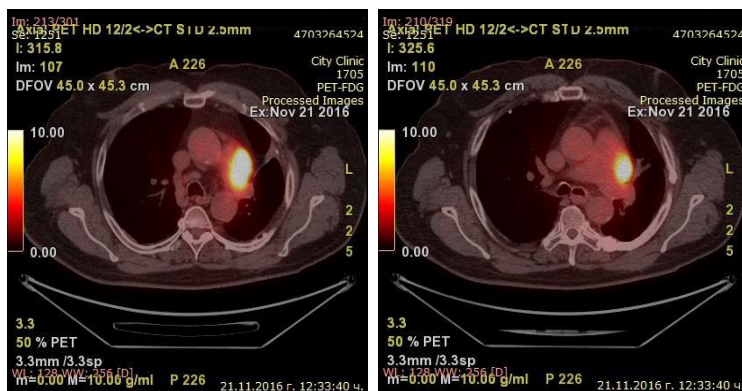
Фигура 30. Данни за метаболитно активна лезия в лява надбъбречна жлеза на контролен ПЕТ.

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 аортопулмоналния прозорец, представляващ пакет лимфни възли с размер 35/25 мм. (Фиг.31).



Фигура 31. Метаболитно активен пакет лимфни възли в аортопулмоналния прозорец.

На последваща скintiграфия с ^{99m}Tc -тектротид се установи леко повишена 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.

5. 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.

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 дискусатилни 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. 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%.

Средна преживяемост в нашата група от 11 пациенти е 47,4 месеца. Същевременно най- високата средна преживяемост при цитираните в литературния обзор автори, представлящи хирургично третирани групи от пациенти с НДКБК и изолирани надбъбречни метастази, е 31 месеца (табл. 6)

Таблица 6. - Средна преживяемост на хирургично третирани пациенти с ДКБК и изолирани надбъбречни метастази.

Водец 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 фистула на бронхилния чукан. След успешното му овладяване пациентката бе подложена на адреналектомия по повод изолирана надбъбречна метастаза, а посигнатата 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 последващо 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 в преживяемостта 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 наливните 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 метахронни метастази - средната преживяемост е съответно 47.4 и 56.1 месеца ($p>0,05$). Наличната по-висока преживяемост в групата с метахронни, без да е статистически значима, е в унисон със заключенията на други автори, анализирали този критерий - Tanvetyanon et al. докладват средна преживяемост от 12 месеца при пациенти със синхронни метастази и 31 месеца при тези с метахронни метастази. Xin-Liang et al. анализират този фактор при серии, включващи общо 98 пациенти, като тези с метахронни метастази също имат значително по-добра преживяемост. До същите заключения стигат и Pfannschmidt et al. и Mercier et al. 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. и

Kirsch et al. 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 съответно 56.1 и 48.6 месеца. В най- голямото до момента мултицентрово проучване, Porte et al. също не отчитат разлика в преживяемостта в зависимост от локализацията на метастазата. Същевременно Raz et al. 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. 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. 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. нодалният статус не оказва значимо влияние върху преживяемостта, а Luketich et al. въобще не разглеждат този фактор самостоятелно.

Пациентите, при които адреналектомията е извършена чрез PEA, са сравнени тези, при които са използвани други оперативни техники. Липсата на усложнения и статистически значима разлика в преживяемостта показва, че този метод освен безопасен е

свързан и с достатъчно добри резултати 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, които 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.

6. 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 НДКБК, 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.

7. 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. Направена е оценка на различните прогностични фактори и тяхното влияние върху преживяемостта.

3. Прецизира се мястото на методите за локален контрол (хирургични и радиохрургични) 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.

8. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1 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

8.2 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 IMAV, 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.

8.3. 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.