

Надпочечник как мишень синхронного и метакронного поражения при метастатическом почечно-клеточном раке: хирургические результаты одноцентрового исследования

А.Г. Мурадян^{1, 2}, А.А. Костин^{2, 3}, Н.В. Воробьев^{1, 4}, А.О. Толкачев¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Аветик Гагикович Мурадян mdmuradyan@gmail.com

Введение. Хирургическое лечение солитарных и олигометастатических метастазов при почечно-клеточном раке (ПКР) является актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования — сравнительный анализ результатов хирургического лечения синхронных и метакронных солитарных метастатических опухолей надпочечников при ПКР.

Материалы и методы. В исследование включены 93 пациента, которым в период с 1997 по 2018 г. проводилось хирургическое лечение в условиях отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу ПКР. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с ПКР и синхронным вторичным поражением надпочечника, которым проводили симультанное хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии и адреналэктомии без последующей адъювантной терапии. Во 2-ю группу включены 35 пациентов с метакронным солитарным метастатическим поражением надпочечника, которым проводили хирургическое лечение.

Результаты. Поражение левого надпочечника наблюдалось в 40 (43,0 %) случаях, правого — в 39 (41,9 %), обоих надпочечников в 14 (15,1 %). Медиана диаметра опухолей надпочечника составила 44 (4–170) мм, наиболее часто (58,1 %) в обеих группах встречались опухоли <5 см. Чувствительность ультразвукового исследования при диагностике опухолей надпочечника составила 80,6 %, компьютерной томографии — 93,5 %, биопсии надпочечника — 73,9 %. Медиана времени наблюдения составила 42 мес (в 1-й группе — 24 мес, во 2-й группе медиана не достигнута). Одногодичная выживаемость пациентов 2-й группы составила 82,3 ± 76,6 % против 52,8 ± 7,1 % в 1-й группе, 3-летняя — 79,2 ± 7,0 и 32,3 ± 7,6 %, 5-летняя — 57,0 ± 10,0 и 16,2 ± 12,0 % соответственно. При многофакторном анализе только метакронное поражение является фактором благоприятного прогноза ($p = 0,002$).

Заключение. Хирургическое лечение при солитарном метакронном метастатическом поражении надпочечника является оправданным вмешательством и обеспечивает лучшие показатели выживаемости пациентов по сравнению с синхронным поражением.

Ключевые слова: метастатическая опухоль надпочечника, вторичная опухоль надпочечника, опухоль надпочечника, метастаз, солитарный метастаз надпочечников

Для цитирования: Мурадян А.Г., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О. Надпочечник как мишень синхронного и метакронного поражения при метастатическом почечно-клеточном раке: хирургические результаты одноцентрового исследования. Онкоурология 2019;15(4):50–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-50-57

Adrenal gland as a target of synchronous and metachronous metastasis from renal cell carcinoma: results of surgical treatment in a single institution

A.G. Muradyan^{1, 2}, A.A. Kostin^{2, 3}, N.V. Vorobyev^{1, 4}, A.O. Tolkachev¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Surgical treatment of solitary and oligometastatic metastases in renal cell carcinoma (RCC) is one of the treatment options for modern oncology.

The objective of study to compare surgical outcomes in treatment of synchronous and metachronous solitary metastatic adrenal tumors in RCC.

Materials and methods. The study included 93 patients with kidney cancer, from 1997 till 2018, who underwent surgical treatment in the urological oncology department of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute. The 1st group is represented by 58 patients with RCC and synchronous secondary adrenal gland lesion, who underwent simultaneous surgery, consist of radical nephrectomy and adrenalectomy without subsequent adjuvant therapy. The 2nd group included 35 patients with metachronous solitary metastatic adrenal gland lesion who underwent surgical treatment.

Results. The progression of disease to left adrenal gland was observed in 40 (43.0 %) cases, to the right – in 39 (41.9 %), both adrenal glands – 14 (15.1 %) cases. The median diameter of the adrenal tumors was 44 (4–170) mm, the most common in both groups were tumors less than 5 cm (58.1 %). The sensitivity of ultrasound in the diagnosis of adrenal tumors was 80.6 %, computed tomography – 93.5 %, adrenal biopsy – 73.9 %. The median of the observation time was 42 months (1st group – 24 months, 2nd group – the median was not achieved). The one-year survival of patients with a metachronous lesion of adrenal was 82.3 ± 76.6 % versus 52.8 ± 7.1 % in the synchronous lesion group, three-year survival was 79.2 ± 7.0 % versus 32.3 ± 7.6 % and five-year – 57.0 ± 10.0 % versus 16.2 ± 12.0 %, respectively. In multivariate analysis, only a metachronous lesion is a factor of favorable prognosis ($p = 0.002$).

Conclusion. Surgical treatment for metachronous adrenal gland metastatic lesions is appropriate intervention and provides better patient survival rates compared to synchronous lesions.

Key words: metastatic tumor of the adrenal gland, secondary tumor of the adrenal gland, tumor of the adrenal gland, metastasis, solitary metastasis of the adrenal gland

For citation: Muradyan A.G., Kostin A.A., Vorobyev N.V., Tolkachev A.O. Adrenal gland as a target of synchronous and metachronous metastasis from renal cell carcinoma: results of surgical treatment in a single institution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):50–7. (In Russ.).

Введение

В 2018 г. в мире зарегистрировано 403 262 новых случая рака почки [1]. В России в 2018 г. впервые выявлено 23 157 случаев, при этом 67 % пациентов подлежали радикальному хирургическому лечению, а IV стадию заболевания на момент диагностики опухоли определяли у 20 % [2]. Надпочечники являются одной из наиболее частых локализаций метастатического поражения. По данным серий аутопсий, в 21 % случаев встречается метастатическое поражение надпочечника, при онкологическом анамнезе – до 73 % [3, 4]. При метастатическом почечно-клеточном раке (ПКР) наиболее распространенными локализациями метастазов являются легкие (45 %), кости (30 %) и лимфатические узлы (22 %), метастазы в надпочечниках встречаются у 9 % пациентов [5]. В случае наличия синхронных олигометастазов при метастатическом ПКР и возможности радикального вмешательства на первом рекомендуется выполнение хирургического лечения, что может отсрочить начало лекарственной терапии [6].

В эпоху таргетной терапии при прогрессировании заболевания после предшествующего лечения остается спорным вопрос хирургического вмешательства. Однако частота полных ответов остается низкой, при этом наблюдается появление резистентности к препаратам, что говорит о возможности использования локальных методов воздействия (хирургия, лучевая терапия, абляционные технологии) для увеличения общей выживаемости (ОВ) [7].

В данном исследовании проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с синхронными и метакронными метастатическими опухолями надпочечников.

Материалы и методы

В исследование включены 93 пациента (66 мужчин и 27 женщин; медиана возраста – 60 (28–78) лет), которым в период с 1997 по 2018 г. проводилось хирургическое лечение в условиях отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу ПКР с метастазами в надпочечниках. В 1-ю группу вошли 58 пациентов с ПКР и синхронным вторичным поражением надпочечника, которым проводилось simultанное хирургическое вмешательство в объеме нефрэктомии и адреналэктомии (АЭ) без последующей адъювантной терапии. Во 2-ю группу включены 35 пациентов с метакронным солитарным метастатическим поражением надпочечника. В данной группе до реализации метастаза пациентам проведено хирургическое вмешательство с последующим динамическим наблюдением (рис. 1).

Пациентам проводили стандартный комплекс обследований, включающий ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, КТ органов грудной клетки, остеосцинтиграфию, а также функциональные обследования.

Во 2-й группе в целях исключения первичных опухолей надпочечников была дана оценка их гормональной активности путем проведения малой дексаметазональной пробы, определения уровня адренокортикотропного гормона, метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина в суточной моче), альдостерона и ренина. У всех пациентов показатели были в пределах референсных значений.

Распределение пациентов в зависимости от стороны поражения в исследуемых группах представлено

в табл. 1. Следует отметить, что в 14 (15 %) случаях встречалось двустороннее поражение надпочечников. А у 22 (23,7 %) пациентов (в 1-й группе — 6 пациентов, во 2-й — 16) наблюдалось поражение контралатерального надпочечника.

В большинстве случаев объем хирургического вмешательства представлен нефрэктомией, только в 3 (3,2 %) случаях выполнена резекция почки. В 1-й группе у 52 (89,7 %) пациентов по данным КТ выявлена опухоль надпочечника, 6 (10,3 %) пациентам

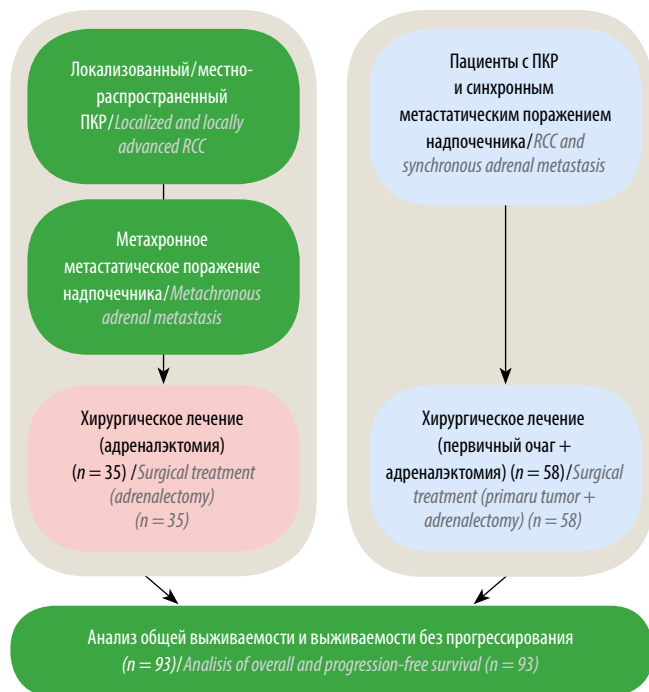


Рис. 1. Дизайн исследования. ПКР — почечно-клеточный рак

Fig. 1. Research design. RCC — renal cell carcinoma

Таблица 1. Сторона поражения надпочечника у пациентов в группах исследования

Table 1. Affected side of adrenal gland in studied groups

Сторона поражения надпочечника Affected side of adrenal gland	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)
Левая Left	27 (46,6)	13 (37,2)
Правая Right	21 (36,2)	18 (51,4)
Обе Both	10 (17,2)	4 (11,4)
Всего Total	58 (100)	35 (100)

АЭ проводили в связи с расположением опухоли в верхней трети почки или ее размером, не позволяющим выполнить лишь нефрэктомию. АЭ из контралатеральной стороны выполняли в случае наличия опухоли по данным методов лучевой диагностики. В табл. 2 представлены характеристики проведенного хирургического вмешательства.

Таблица 2. Объем хирургического вмешательства в зависимости от стадии заболевания и поражения надпочечника, n

Table 2. Number of surgical interventions depending on disease stage and adrenal gland lesion, n

Стадия Stage	Ипсилатеральная АЭ Ipsilateral AE		Без АЭ No AE		Всего Total
	РП KR	НЭ NE	РП KR	НЭ NE	
I	0	0	1	6	7
II	0	1	1	10	12
III	0	3	0	13	16
IV	0	57	1	0	58
Всего Total	0	61	3	29	93

Примечание. АЭ — адrenaлэктомия; РП — резекция почки; НЭ — нефрэктомия.

Note. AE — adrenalectomy; KR — kidney resection; NE — nephrectomy.

Хирургическое вмешательство с использованием лапароскопического доступа в 1-й группе проводили в 7 (12 %) случаях, во 2-й — в 8 (22,9 %). В каждой группе в 1 (n = 2; 13,3 %) случае выполняли конверсию.

Медиана диаметра опухолей надпочечника составила 44 (4–170) мм. Наиболее часто (58,1 %) в обеих группах встречались опухоли размером <5 см (табл. 3).

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics 23 (IBM, США). При определении зависимости между признаками использовали χ^2 -критерий. Для расчета ОВ и выживаемости без прогрессирования использовали метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков применяли для выявления факторов, связанных с выживаемостью.

Результаты

В процессе наблюдения для оценки состояния органов брюшной полости были применены такие методы, как УЗИ и КТ с внутривенным контрастным усилением. Сравнительная оценка чувствительности УЗИ и КТ при диагностике метастазов в надпочечнике представлена в табл. 4.

Таблица 3. Распределение групп пациентов по размеру метастатических узлов надпочечника**Table 3.** Patient distribution by size of metastatic nodes of adrenal gland

Размер опухолевого узла, см Node size, cm	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
<5	33 (56,9)	21 (60,0)	54 (58,1)
5–10	22 (38,0)	10 (25,6)	32 (34,4)
>10	3 (5,1)	4 (14,4)	7 (7,5)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>58 (100)</i>	<i>35 (100)</i>	<i>93 (100)</i>

Таблица 4. Сравнение чувствительности ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости в диагностике метастатических опухолей надпочечников**Table 4.** Comparative sensitivity of ultrasound and computed tomography of the abdominal cavity to diagnose metastatic tumors of adrenal glands

Исследование Procedure	Чувствительность, n (%) Sensitivity, n (%)		p
	Есть поражение надпочечников Adrenal lesion	Нет поражения надпочечников No adrenal lesion	
Ультразвуковое Ultrasound	75 (80,6)	18 (19,4)	<0,001
Компьютерная томография Computed tomography	87 (93,5)	6 (6,5)	

Таким образом, чувствительность УЗИ в диагностике вторичных опухолей надпочечника составляет 80,6 %, КТ с внутривенным контрастным усилением — 93,5 %. Медиана диаметра опухоли надпочечника, которая не выявлена при УЗИ, составила 12,0 (4,0–24,0) мм, средний диаметр — $12,7 \pm 6,3$ мм. При КТ медиана составила 5,0 (4,0–10,0) мм, средний диаметр — $6,2 \pm 2,6$ мм.

Биопсию надпочечника во 2-й группе выполняли 23 (65,7 %) из 35 пациентов, и морфологическая верификация была успешной у 17 (73,9 %).

Во 2-й группе наиболее частыми категориями, согласно классификации TNM, явились T2a и T3a, составив по 31,4 %. В 1-й группе в большинстве случаев

наблюдались категория T3a — у 30 (51,7 %) пациентов, T3b — у 10 (17,2 %) (табл. 5).

В 1-й группе всем пациентам проводили забрюшинную лимфаденэктомию, при этом в 23 (39,7 %) из 58 случаев выявлено вторичное поражение лимфатических узлов (медиана количества удаленных лимфатических узлов составила 10 (2–22), пораженных лимфатических узлов — 3 (1–17)). Во 2-й группе лимфаденэктомия выполнена в 2 (5,7 %) из 35 случаев (количество удаленных узлов — 12–14, количество пораженных — 5).

Медиана времени реализации метастаза в надпочечнике в зависимости от стадии ПКР представлена в табл. 6.

Таблица 5. Распределение пациентов согласно T-категории в группах исследования**Table 5.** Patients' distribution by T-category in studied groups

T-категория T-category	1-я группа (n = 58), n (%) 1 st group (n = 58), n (%)	2-я группа (n = 35), n (%) 2 nd group (n = 35), n (%)
T1a	2 (3,5)	1 (2,9)
T1b	3 (5,2)	6 (17,1)
T2a	5 (8,6)	11 (31,4)
T2b	6 (10,3)	3 (8,6)
T3a	30 (51,7)	11 (31,4)
T3b	10 (17,2)	3 (8,6)
T3c	2 (3,5)	0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>58 (100)</i>	<i>35 (100)</i>

Таблица 6. Медиана времени реализации метастаза в надпочечнике у пациентов 2-й группы (n = 35)**Table 6.** Median time of adrenal metastasis implantation in the 2nd group (n = 35)

Стадия заболевания (TNM) Disease stage (TNM)	n	Время наблюдения, M ± SD, мес Observation time, M ± SD, months	Медиана времени наблюдения (диапазон), мес Median observation time (range), months
I	7	48,4 ± 29,4	59,0 (8–83)
II	12	82,7 ± 21,0	69,0 (5–204)
III	16	49,5 ± 9,2	29 (11–113)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>35</i>	<i>60,3 ± 8,7</i>	<i>44,0 (5–204)</i>

Сравнительная оценка интраоперационных и ранних послеоперационных параметров 1-й и 2-й групп представлена в табл. 7.

Таблица 7. Сравнительная характеристика интра- и послеоперационных параметров в группах исследования

Table 7. Comparative characteristics of intra- and postoperative parameters in studied groups

Параметр Parameter	1-я группа (n = 58) 1 st group (n = 58)	2-я группа (n = 35) 2 nd group (n = 35)	p
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operation time (range), min	160,0 (80–470)	160,0 (60–310)	0,545
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	600,0 (50–6000)	350,0 (20–2000)	0,006
Послеоперационные осложнения, n Postoperative complications, n	14	2	0,022
Среднее количество койко-дней в стационаре (диапазон) Mean number of bed-days in a hospital (range)	14,0 (3–53)	8,0 (5–29)	<0,0001

При метастазах в надпочечниках наблюдалось уменьшение объема кровопотери ($p = 0,006$), количества стационарного этапа лечения ($p < 0,0001$) и частоты послеоперационных осложнений ($p = 0,022$). Статистически значимых различий в продолжительности хирургического вмешательства в группах не выявлено (см. табл. 7).

При анализе данных в зависимости от хирургического доступа выявлена статистически значимая разница лишь в уменьшении объема кровопотери ($p = 0,017$) (табл. 8).

Во 2-й группе послеоперационные осложнения были представлены в виде гидроторакса (степень IIIa по классификации Clavien–Dindo) и тромбоэмболии легочных артерий (степень IVa). В 1-й группе: II степень – тромбоз мышечной вены, двусторонняя пневмония; IIIa – киста поджелудочной железы, острая задержка мочеиспускания, парез желудочно-кишечного тракта; IVa – тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый

Таблица 8. Сравнительная характеристика интра- и послеоперационных параметров в зависимости от хирургического доступа

Table 8. Comparison of intra- and postoperative parameters depending on surgery

Параметр Parameter	Открытый доступ (n = 35) Open access (n = 35)	Лапароскопический доступ (n = 58) Laparoscopic access (n = 58)	p
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	60 (44–74)	60 (28–78)	0,535
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/см ² Mean body mass index (range), kg/cm ²	25,1 (21,2–43,7)	24,5 (17,7–40,1)	0,368
Средний диаметр опухоли надпочечника (диапазон), мм Mean diameter of the adrenal tumor (range), mm	45 (4–170)	36 (10–81)	0,069
Среднее время операции (диапазон), мин Mean operation time (range), min	180 (70–470)	100 (60–160)	0,316
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	500 (50–6000)	100 (20–1000)	0,017
Послеоперационные осложнения, n Postoperative complications, n	11	5	0,098
Среднее количество койко-дней в стационаре (диапазон) Mean number of bed-days in a hospital (range)	12,0 (3–53)	6,0 (4–30)	0,098

инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность, кровотечение, сердечно-легочная недостаточность, фибрилляция предсердий; V – острый инфаркт миокарда, острый панкреатит, разлитой перитонит.

Заместительную гормональную терапию в послеоперационном периоде проводили пациентам после билатеральной АЭ в 10 (17,2 %) случаях в 1-й группе и в 4 (11,3 %) случаях – во 2-й.

При морфологическом исследовании светлоклеточный ПКР наблюдался чаще папиллярного и хромофобного типов и составил во 2-й группе 97,1 % ($n = 34$) по сравнению с 77,6 % ($n = 45$) в 1-й. Папиллярный ПКР во 2-й группе наблюдался в 1 (2,9 %) случае, в 1-й – в 8 (13,8 %). Хромофобный ПКР, как и рак собирательных трубочек Беллини, встречался только в 1-й группе у 2 (3,4 %) и 3 (5,2 %) пациентов соответственно.

Умеренно и высокодифференцированные опухоли наблюдались у 2 (5,7 %) и 14 (40,0 %) пациентов во 2-й группе, у 1 (1,7 %) и 11 (19,0 %) – в 1-й. При наличии метакронного метастаза низкодифференцированные опухоли верифицированы у 19 (54,3 %) пациентов, в другой группе – у 32 (55,2 %) и недифференцированные – у 14 (24,1 %) пациентов соответственно ($p < 0,0001$).

На момент анализа данных 44 (47,3 %) из 93 пациентов скончались. Большинство из них ($n = 41$; 93,2 %) погибли от прогрессирования опухолевого процесса, 3 (6,8 %) – по другим причинам. Выбыли из наблюдения 4 (4,3 %) пациента, в настоящее время наблюдаются 45 (48,4 %) больных (20 пациентов находятся в процессе таргетной терапии в связи с зарегистрированным прогрессированием заболевания).

Медиана времени наблюдения за пациентами составила $42,0 \pm 13,4$ мес (в 1-й группе – $24,0 \pm 5,4$ мес, во 2-й группе медиана не достигнута).

Кривые ОВ и выживаемости без прогрессирования в группах представлены на рис. 2.

Из кривых выживаемости следует, что при метакронном метастатическом поражении надпочечника при ПКР пациенты имеют более высокие показатели выживаемости ($p < 0,001$; *log-rank*). Одногодичная выживаемость пациентов 2-й группы составила $82,3 \pm 76,6$ % против $52,8 \pm 7,1$ % в 1-й группе, 3-летняя – $79,2 \pm 7,0$ и $32,3 \pm 7,6$ % и 5-летняя – $57,0 \pm 10,0$ и $16,2 \pm 12,0$ % соответственно.

При однофакторном анализе выявлено благоприятное влияние на выживаемость метакронного поражения надпочечника ($p < 0,0001$), времени реализации метастаза надпочечника через ≥ 24 мес после предшествующего лечения ($p = 0,007$). Такие факторы, как хирургический доступ, размер и дифференцировка опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, проведение лимфаденэктомии не влияли на прогноз заболевания ($p > 0,05$). При многофакторном анализе (методом регрессии Кокса) только синхронное или метакронное поражение влияют на выживаемость ($p = 0,002$).

Обсуждение

В исследовании А.Е. Russo и соавт. 2018 г., включившем 174 пациента, авторы пришли к выводу о том, что при олигометастатическом опухолевом процессе сочетание АЭ и удаления других очагов до нее или симультанно не приводило к ухудшению выживаемости

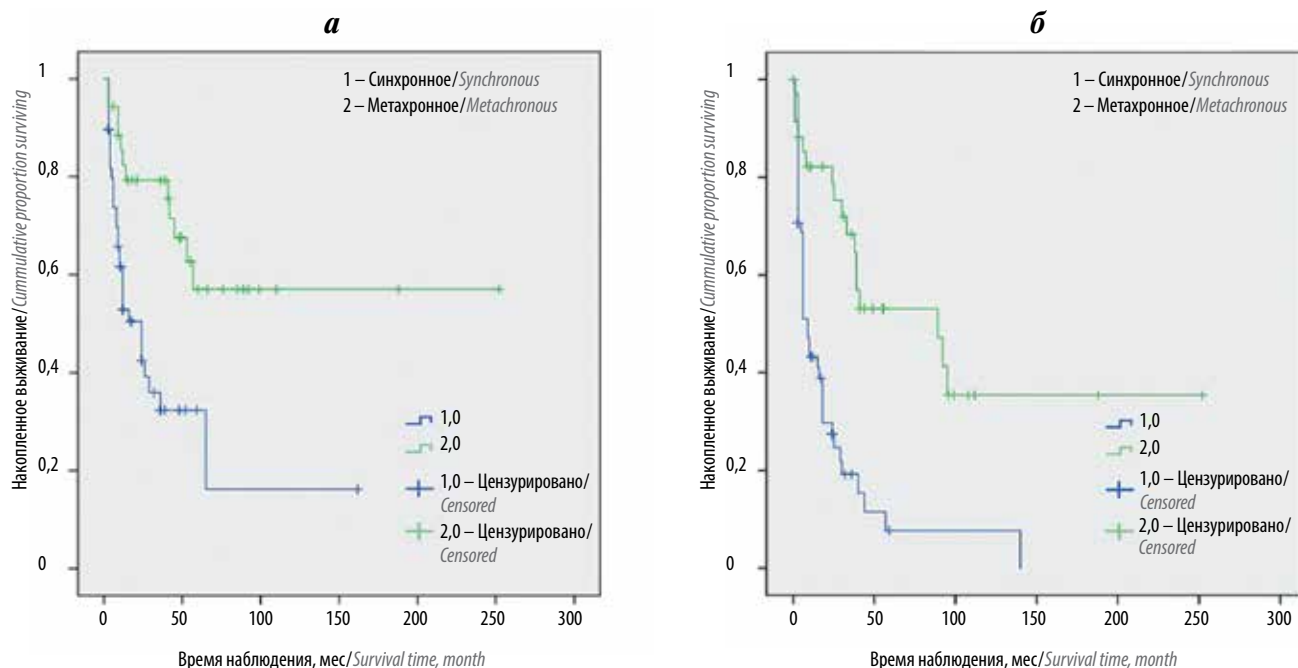


Рис. 2. Кривые общей выживаемости (а) и выживаемости без прогрессирования (б) в зависимости от времени поражения надпочечника
Fig. 2. Curves of overall survival (a) and progression-free survival (б) depending on the time of adrenal lesion

данной группы пациентов и было сопоставимо с группой солитарного поражения надпочечника. Наибольшее число пациентов имели немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 68 (39 %) больных, на 2-м месте отмечен рак почки — 34 (20 %) пациента, колоректальный рак имел место в 18 (10 %) случаях, кроме того, зафиксировано было 54 типа опухолей (меланома, гепатоцеллюлярный рак, саркома и др.). Медиана ОВ составила 3,3 года в группе пациентов с олигометастатическим поражением и 3,0 года в группе солитарного поражения надпочечника ($p = 0,816$). Авторы пришли к выводу о том, что выполнение хирургического вмешательства при солитарном и олигометастатическом поражении является целесообразным [8].

По данным другого европейского многоцентрового исследования, в котором участвовали 30 центров и 317 пациентов, на 1-м месте по частоте встречаемости был НМРЛ (47 %), на 2-м — колоректальный рак (14 %), на 3-м — рак почки (12 %) [9]. Метастазы в надпочечнике были синхронными (≤ 6 мес от момента постановки диагноза) у 73 (23 %) и метастатическими у 213 (67 %) пациентов. Объем лапароскопических АЭ составил 46 % ($n = 146$). При медиане ОВ 29 мес пациенты, страдающие ПКР, имели преимущество в выживаемости (84 мес) по сравнению с больными НМРЛ (26 мес) и колоректальным раком (29 мес) ($p = 0,017$). Двух- и 5-летняя выживаемость составила 61 и 35 % соответственно. Время реализации метастаза в надпочечнике влияло на выживаемость пациентов (30 мес в группе метастатического поражения надпочечника и 23 мес в группе синхронного поражения, $p = 0,038$). Исследование подтвердило безопасность и схожие онкологические результаты использования лапароскопического доступа по сравнению с АЭ открытым доступом [9]. В нашем исследовании в группе метастатического поражения лапароскопический доступ был применен у 23 (80 %) пациентов. Хирургический доступ влиял лишь на объем кровопотери (350 мл против 600 мл в группе синхронного поражения надпочечника; $p = 0,006$), что отчасти связано с разным объемом хирургических вмешательств в группах, и на количество койко-дней (8 дней против 14 дней в группе синхронного поражения, $p < 0,0001$). При этом выбор доступа не влияет на выживаемость пациентов.

По данным литературы, при использовании лапароскопического доступа и размере опухоли > 5 см частота конверсии составляет 4–16 % [10]. В нашем исследовании в 2 (13,3 %) из 15 случаев вмешательств выполнена конверсия.

В работе П. С. Борисова и соавт. авторы сделали вывод о том, что эффективность лекарственного лечения в сочетании с хирургическим при раке

почки выше, чем при лекарственном лечении в режиме монотерапии, и это позволяет достичь безрецидивной выживаемости в течение 9 мес [11].

В исследовании В. Р. Латыпова и соавт. оценивали результаты хирургического лечения 16 пациентов с солитарными метастатическими метастазами в надпочечниках. Среднее время до реализации метастаза в надпочечнике составило 27,3 мес, 5-летняя выживаемость — 47,8 % [12].

При хирургическом лечении метастатических опухолей надпочечников благоприятными факторами, по данным разных авторов, являются наличие ПКР и колоректального рака (по сравнению с НМРЛ и меланомой), отсутствие экстраадренальных метастазов и предыдущих метастазэктомий, размер опухоли $< 4,5$ см, выраженность системной воспалительной реакции (уровни С-реактивного белка $> 1,0$ мг/дл и альбумина $> 3,5$ мг/дл; $p = 0,002$) [13–15]. В. J. Vazquez и соавт. отметили такие факторы неблагоприятного прогноза, как поражение надпочечника < 24 мес от момента постановки диагноза первичной опухоли, локализация первичной опухоли в поджелудочной железе, размеры метастаза, другие отдаленные очаги ($p < 0,05$) [16]. При анализе полученных нами данных метастатическое поражение надпочечника ($p < 0,0001$), время реализации метастаза ≥ 24 мес ($p = 0,007$) являлись благоприятными факторами прогноза, однако при многофакторном анализе только метастатическое поражение явилось фактором благоприятного прогноза ($p = 0,002$).

Следует заметить, что вероятность наличия вторичного поражения надпочечника при отсутствии информации по данным методов лучевой диагностики составляет < 1 %, следовательно, нефрадреналэктомию нужно выполнять лишь при наличии суспензионной опухоли в надпочечнике по данным обследования, что может снижать риски метастатического метастазирования в единственный функционирующий надпочечник и необходимости назначения заместительной гормональной терапии, не влияя при этом на опухолевоспецифическую выживаемость [17].

Заключение

Таким образом, выполнение АЭ при солитарном метастатическом поражении надпочечника является оправданным вмешательством и обеспечивает лучшую выживаемость пациентов, чем при синхронном поражении. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для точного понимания факторов прогноза, что поможет выделить группу пациентов с благоприятным прогнозом, у которых хирургическое вмешательство будет эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J.E.M., Lam F., Colombet M. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available by: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Ioachimescu A.G., Remer E.M., Hamrahian A.H. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):335–54. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.005.
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16(4):460–84. DOI: 10.1210/edrv-16-4-460.
5. Gong J., Maia M.C., Dizman N. et al. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 2016;3(4):286–92. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.08.006.
6. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
7. Han J.H., Lee S.H., Ham W.S. et al. Inherent characteristics of metachronous metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Oncotarget* 2017;8(45):78825–37. DOI: 10.18632/oncotarget.20230.
8. Russo A.E., Untch B.R., Kris M.G. et al. Adrenal metastasectomy in the presence and absence of extraadrenal metastatic disease. *Ann Surg* 2019;270(2):373–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002749.
9. Moreno P., de la Quintana Basarrate A., Musholt T.J. et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery* 2013;154(6):1215–22. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.021.
10. Ramacciato G., Mercantini P., La Torre M. et al. Is laparoscopic adrenalectomy safe and effective for adrenal masses larger than 7 cm? *Surgical Endoscopy* 2008;22(2):516–21. DOI: 10.1007/s00464-007-9508-1.
11. Борисов П.С., Орлова П.В., Школьник М.И., Карлов П.А. Оценка эффективности комплексного паллиативного лечения у больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2015;11(3):55–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-55-61. [Borisov P.S., Orlova R.V., Shkolnik M.I., Karlov P.A. Evaluation of the efficiency of combination palliative treatment in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):55–61. (In Russ.)].
12. Латыпов В.Р., Попов О.С., Латыпова В.Н., Грищенко М.Ю. Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления и результаты хирургического лечения. *Онкоурология* 2018;14(2):79–87. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-79-87. [Latypov V.R., Popov O.S., Latypova V.N., Grishchenko M.Y. Adrenal metastases: clinical manifestations and surgical outcomes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):79–87. (In Russ.)].
13. Muth A., Persson F., Jansson S. et al. 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.
14. Shumarova S., Petrov D., Grozdev K. et al. Adrenalectomy for isolated metastases. *J of IMAB* 2017;23(3):1651–6. DOI: 10.5272/jimab.2017233.1651.
15. Hwang E.C., Hwang I., Jung S.I. et al. Prognostic factors for recurrence-free and overall survival after adrenalectomy for metastatic carcinoma: a retrospective cohort pilot study. *BMC Urol* 2014;14:41. DOI: 10.1186/1471-2490-14-41.
16. Vazquez B.J., Richards M.L., Lohse C.M. et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. *World J Surg* 2012;36(6):1400–5. DOI: 10.1007/s00268-012-1506-3.
17. Weight C.J., Mulders P.F., Pantuck A.J., Thompson R.H. The role of adrenalectomy in renal cancer. *Eur Urol Focus* 2016;1(3):251–7. DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.005.

Вклад авторов

А. Г. Мурадян: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А. А. Костин: идея и разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Н. В. Воробьев: обзор публикаций по теме статьи;

А. О. Толкачев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A. G. Muradyan: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A. A. Kostin: idea and developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

N. V. Vorobyev: reviewing of publications of the article's theme;

A. O. Tolachev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

А. Г. Мурадян/A. G. Muradyan: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>

А. А. Костин/A. A. Kostin: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.09.2019. Принята к публикации: 18.11.2019.

Article submitted: 17.09.2019. Accepted for publication: 18.11.2019.