

## МЕТАСТАТИЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ: ПИТАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ

**О.А. Товкай, С.М. Черенько**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ (директор - проф. О.С. Ларін)

### Реферат

**Мета.** Оцінити частоту виявлення метастатичних карцином надниркових залоз на основі аналізу суцільного масиву виконаних в спеціалізованій клініці адrenaлектомії та визначити доцільність їх хірургічного лікування.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 13 пацієнтів, яким виконувалася адrenaлектомія з приводу метастатичних новоутворень надниркових залоз в клініці ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. З дослідження виключені 32 випадки пацієнтів із множинними віддаленими метастазами в декілька органів, в тому числі і надниркові залози, які не були визнані кандидатами для адrenaлектомії, а спрямовані на системну хіміотерапію. Проведено аналіз структури різних гістологічних варіантів віддалених злоякісних пухлин з ураженням надниркових залоз, а також результати спостереження.

**Результати й обговорення.** Хірургічне лікування відібраної групи хворих з метастазами до надниркових залоз виявилося ефективним способом продовження виживання, в тому числі - безрецидивного. Найкращі результати отримані для випадків метастазів раку нирки, серед яких 6 із 7 пацієнтів не мають ознак рецидиву. Термін спостереження склав 13-59 місяців (в середньому  $23,8 \pm 11,2$  міс), за який померло 2 пацієнти від наростання хвороби. Позитивними факторами проведеного хірургічного втручання є психологічне відновлення хворих з усуненням візуалізованого осередку раку, а також циторедуктивний ефект лікування, що надає більших шансів контролю за раком з боку власного імунітету та системних методів лікування.

**Висновки.** Встановлено, що метастази карцином іншої локалізації є нерідким варіантом пухлинного ураження надниркових залоз. Відбір пацієнтів для хірургічного лікування повинен бути зваженим та спиратися на результати комплексного візуалізаційного обстеження. Метастази в НЗ без ознак локальної інвазії та наявності інших осередків розповсюдження процесу доцільно піддавати хірургічному лікуванню. Пацієнти мають оперуватися в спеціалізованій клініці, за відповідних технічних умов - шляхом лапароскопічної адrenaлектомії.

**Ключові слова:** надниркові залози, метастази, лапароскопічна адrenaлектомія

### Abstract

## METASTATIC ADRENAL TUMORS: ISSUES OF SURGICAL TACTICS

O.A. TOVKAI, S.M. CHERENKO

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

**Aim.** To study the incidence of metastatic adrenal carcinoma by means of analysis of the entire clinical material of adrenalectomies performed in specialized endocrine surgery hospital; to estimate the clinical value of surgical treatment of metastatic adrenal lesions.

**Material and Methods.** The analysis of results of surgical treatment of patients who underwent adrenalectomy due to metastatic tumor was performed using the institution's database. We excluded from the study 32 patients with multiple distant metastases in different organs including the adrenal glands. They were not considered suitable candidates for adrenalectomy and were directed to systemic chemotherapy. The analysis of pathologic variability of secondary adrenal tumors and results of follow up were studied.

**Results and Discussion.** Surgical treatment of selected patients with adrenal metastases was an effective way to prolong overall survival and disease-free survival. The best results were obtained in cases of kidney cancer metastases, in which 6 out of 7 patients are still alive without signs of disease. The follow-up period was 13-59 months (average  $23,8 \pm 11,2$  months). Two patients died within this period due to disease progression. Additional positive factors of adrenalectomy were psychological rehabilitation following the visualized tumor ablation and cytoreductive effect of treatment which is useful for chemotherapy.

**Conclusions.** Our study demonstrates that metastases from different sites are a frequent tumor lesion of adrenal glands; the origin of metastases was predominantly renal carcinoma. For better treatment results, the selection of patients for surgery needs to be very careful and consider results of latest research. Adrenal metastases without evidence of local invasion and tumor spreading need to be surgically removed. Patients have to be operated in a specialized clinic, preferably by laparoscopic approach if technically acceptable.

**Key words:** adrenal glands, metastases, laparoscopic adrenalectomy

### Вступ

На момент виявлення пухлини надниркової залози (НЗ), часто випадкового, її природа не може бути визначена достеменно: доброякісна вона чи злоякісна; первинна або метастатична; неактивна або продукує певну кількість активних гормонів; походить з коркової або мозкової речовини

наднирників [12]. Таким чином, широкий спектр можливих варіантів інциденталом наднирників (ІН) ставлять перед клініцистами питання, з яких основними є наступні: чи є виявлена пухлина гіперфункціонуючою, що змінює гормональний фон організму; чи є пухлина доброякісною або злоякісною, а в останньому разі - первинною або вторинною (метастатичною) [6].

Надниркові залози - четверта анатомічна локалізація за частотою ураження метастазами. Метастатична карцинома виявляється у половини пацієнтів з ІН, в анамнезі яких є рак іншої локалізації [7, 8]. Для встановлення клінічного діагнозу пацієнтам з інциденталомою необхідно проведення детального комплексного обстеження, що включає ретельний збір онкологічного анамнезу, топічну діагностику з визначенням розмірів, контурів, меж, внутрішньої структури і характеру пухлини, аналіз гормонального профілю, а також дослідження, спрямовані на пошук можливої первинної злоякісної пухлини - джерела метастазів (дослідження легень, шлунку, товстої кишки, молочних залоз тощо) [5, 11, 14]. В наш час різні алгоритми обстеження ІН добре відпрацьовані та з успіхом застосовуються в провідних клініках світу, проте як і раніше відсутні загальноприйнятий протокол та єдина думка щодо показань до хірургічного лікування пухлин наднирників [10, 15].

Причинами частого метастазування до НЗ вважають специфіку кровопостачання органу, оскільки приплив крові в надниркові залози відбувається щонайменше з 3 басейнів: безпосередньо з аорти, ниркових і нижніх діафрагмальних артерій. Нерідко двобічні (41% випадків) метастази виявляються у хворих на рак легень, молочної залози, нирок, шлунку, товстої кишки, підшлункової залози, у хворих з семіноюю і меланоною. Метастази можуть бути солітарними і множинними. При руйнуванні метастазами більше 90% адреналової тканини у хворих розвивається надниркова недостатність. На відміну від первинних пухлин НЗ метастази відносяться до неінкапсульованих утворень. Великі метастази можуть супроводжуватися некротичними змінами [2, 3, 4, 13].

Стандартом топічної діагностики захворювань надниркових залоз є комп'ютерна томографія (КТ). КТ-семіотика ІН оцінюється з точки

зору визначення нативної щільності у неконтрастну фазу (жирові структури мають знижену щільність). Багаті на ліпіди тканини характерні для доброякісних аденом наднирників. Проте біля третини доброякісних аденом можуть не мати низької "неконтрастної" щільності. При дослідженні КТ-щільності у різні фази виведення контрасту отримані дані, що аденоми кори наднирників швидко знижують показники щільності, в той час як інші утворення надниркових залоз демонструють тенденцію до затримки контрастної речовини. Зниження КТ-щільності через 10 хвилин після введення контрасту більш, ніж на 50% від різниці значень щільності в доконтрастну і контрастну фазу, свідчить про доброякісну аденому кори наднирників. Вимірювання цього показника має близьку до абсолютних значень чутливість при диференційному діагнозі аденом від феохромоцитом, аденокортикального раку і метастатичної карциноми [1, 9].

Мета дослідження - оцінити частоту виявлення метастатичних карцином надниркових залоз на основі аналізу суцільного масиву виконаних в спеціалізованій клініці адреналектомій та визначити доцільність їх хірургічного лікування.

### Матеріал і методи

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів, яким виконувалася адреналектомія з приводу метастатичних новоутворень надниркових залоз в клініці ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХТЕОТ). З дослідження виключені 32 випадків з множинними віддаленими метастазами в декілька органів, в тому числі і НЗ, які не були визнані кандидатами для адреналектомії, а спрямовані на системну хіміотерапію до онкологів. Проведено аналіз структури різних гістологічних варіантів віддалених злоякісних пухлин з враженням надниркових залоз, а також результати спостереження.

### Результати й обговорення

У консультативну поліклініку УНПЦЕХТЕОТ МОЗ України в період з 1996 року по квітень 2016 рік звернулось 45 пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, котрі в анамнезі проходили лікування з приводу злоякісних новоутворень легень, ни-

рок, печінки, молочної залози, товстої кишки тощо. У більшості пацієнтів, 32 (71,1%), при ретельному дообстеженні, поряд з пухлинами НЗ, були виявлені осередки враження інших органів (легені, печінка, нирки, мозок). У 13 (28,9%) випадках метастазування в надниркові залози носили обмежений характер та не мали розповсюдження на інші органи та тканини. Також ця група пацієнтів на мала ознак ураження лімфатичних вузлів впродовж магістральних шляхів лімфатичного відтоку від ділянки первинної пухлини та метастазів в НЗ. В двох випадках (15,4%) метастазування носило обмежене двобічне враження надниркових залоз. Переваг щодо ліво- чи правобічного враження НЗ ми не спостерігали (лівобічні - 7 випадків, правобічні - 6 випадків). Термін від виконання першої операції (на первинній пухлині) до появи метастазу в НЗ коливався від 3 місяців до 9 років. Він був найбільшим у хворих з раком нирки (від 2 до 9 років) та у 1 пацієнтки з раком молочної залози (11 років)

Відбір пацієнтів для операційного лікування був дуже ретельними та спирався на результати найсучасніших методів обстеження (ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна томографія) та обов'язковою консультацією лікаря-онколога. Так було відібрано 13 пацієнтів з локальним метастазуванням в НЗ без ознак інвазії та розповсюдження процесу, що давало шанс на повне одужання або подовження стану ремісії основного захворювання.

У хірургічній клініці УНПЦХТЕОТ МОЗ

України, починаючи з 1996 року по теперішній час було виконано 911 операційних втручань на надниркових залозах. Нами було виконано 13 (1,4%) операцій з приводу метастазів злоякісного процесу інших органів (11 випадків склали однобічні адреналектомії, 2 випадки - двобічні). Всі пацієнти мали гормонально-неактивні пухлини. Розмір новоутворень, які були прооперовані, коливався від 17 до 63 мм (в середньому -  $34,9 \pm 0,93$ ). Операційні втручання виконувалися суто лапароскопічною трансперитонеальною методикою, удосконаленою нашою клінікою, що давало змогу виконати часткову ревізію черевної порожнини на предмет виявлення канцероматозу. Час операційних втручань складав від 35 до 75 хвилин. Всі пацієнти перенесли операційне лікування добре, післяопераційних ускладнень ми не спостерігали. Середнє перебування хворих в стаціонарі склало 3,5 ліжко-днів. Всі пацієнти виписані в задовільному стані під нагляд онколога та ендокринолога. Замісну терапію потребували 2 пацієнтів, яким була виконана тотальна двобічна адреналектомія.

За патоморфологічними ознаками пухлини 100% відповідали основному захворюванню (первинній пухлині), та були наступні: 7 (53,8%) метастазів світлоклітинного раку нирки, 1 (7,7%) метастаз раку легень, 1 (7,7%) метастаз раку товстої кишки (рис. 1a, рис. 1b), 1 (7,7%) метастаз плоскоклітинного раку грушоподібного синусу, 1 (7,7%) метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози, 2 (15,4%) лімфоми НЗ.

Віддалені результати прооперованих па-



a



b

Рис. 1

Метастаз раку товстої кишки в праву надниркову залозу



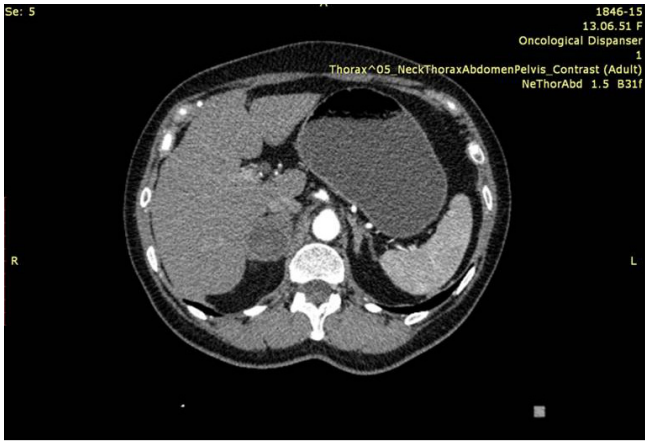


Рис. 2

СКТ: метастаз карциноми лівої молочної залози в праву надниркову залозу

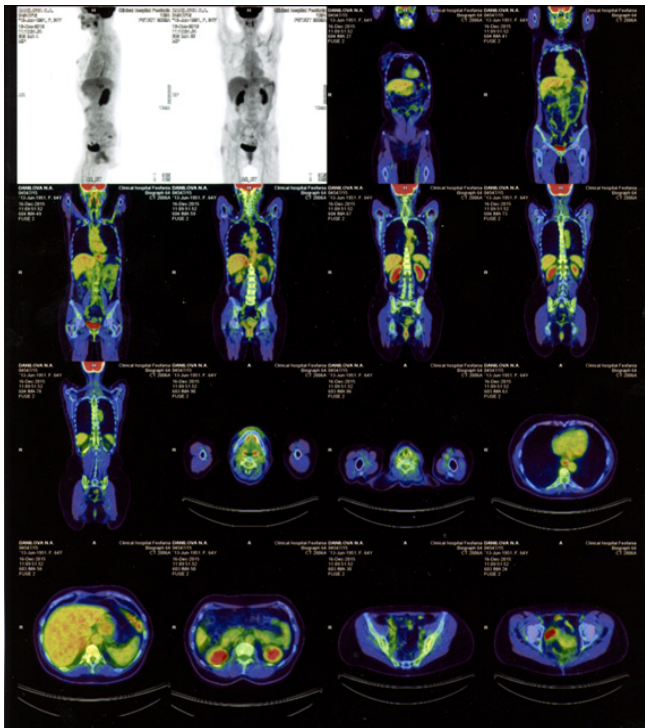
цієнтів вдалось відстежити впродовж 13-59 місяців (в середньому  $23,8 \pm 11,2$  міс). Рецидив метастазу в зоні втручання виявлено у 1 пацієнта після двобічного видалення метастазів раку лівої нирки. Одночасно виявлено метастаз до головного мозку. Пацієнта прооперовано нейрохірургами. Він одужав і наполягає на повторному втручанні в зоні рецидивного метастазу у ложі лівої (видаленої раніше) НЗ.

Решта пацієнтів, оперованих з приводу метастазу рака нирки, живі та без появи нових метастазів в зоні втручання. Інші віддалені метастази (легені, кістки виявлені у 2 хворих. Помер-

ло 2 пацієнтів.

Пацієнтка 74 років з метастазом до НЗ раку товстої кишки жива без локального рецидиву, але з підозрою на метастазування у лімфатичні вузли парааортальної локалізації. 2 хворих з лімфомою НЗ живі після хіміотерапії без ознак рецидиву.

Клінічний випадок. Хвора Б., 1951 р.н. Із анамнезу: 2004, 2009, 2013 роки - операційне лікування раку лівої молочної залози з подальшою поліхіміотерапією, телегаматерапією та гормонотерапією. СКТ органів грудної черевної порожнини та органів малого тазу - пухлина правої наднирничкової залози 43×32 мм, (інтенсивно накопичує контраст по периферії), кіста лівої нирки, печінки; стан після операційного лікування лівої молочної залози (рис. 2). ПЕТ/КТ всього тіла - стан після комбінованого лікування карциноми лівої молочної залози (2004) і локальних рецидивів післяопераційних рубців (2009, 2013); метаболічноактивної неопластичної тканини при даному ПЕТ / КТ-дослідженні не виявлено; пухлина правого наднирника найбільш ймовірно відповідає аденомі (рис 3а, 3b). Гормональні дослідження: нічна дексаметазонова проба - 1,13 ug/dl; метанефрини добової сечі - 138,8 мкг/24; паратгормон - 75,46 пг/мл. У клініці Центру ен-



а

Рис. 3



б

ПЕТ/КТ-дослідження: метастаз раку молочної залози в праву надниркову залозу



Рис. 4

Макропрепарат: метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози

докринної хірургії (04.02.2016 р.) виконана лапароскопічна правобічна адреналектомія. Післяопераційний період без особливостей. Кортизол крові на 3 день післяопераційного періоду - 19,45 мкг/дл. Замісної терапії пацієнтка не потребує. Патогістологічний висновок - метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози (рис. 4). Пацієнтка виписана на амбулаторне лікування і нагляд онколога та ендокринолога на 4 добу.

Таким чином, хірургічне лікування відібраної групи хворих з метастазами до НЗ виявилося ефективним способом продовження безрецидивного виживання та виживання з наявними рецидивами. Найкращі результати отримані для випадків метастазів раку нирки. Зрозуміло, що на такому обмеженому числі пацієнтів та не досить тривалому періоді спостереження не можна робити остаточних висновків щодо продовження життя онкологічних хворих з IV стадією ракового процесу шляхом втручання на віддалених метастазах. Водночас беззаперечним фактом є психологічне відновлення хворих з усуненням візуалізованого осередку раку, а також циторедуктивний сенс лікування, що надає більших шансів контролю за раком з боку власного імунітету та системних методів лікування.

## Висновки

1. Метастази до НЗ карцином іншої локалізації є нерідким варіантом пухлинного ураження НЗ, що слід мати на увазі в діагностиці інциденталом.
2. Відбір пацієнтів для операційного лікування повинен бути дуже ретельними та спиратися на результати найсучасніших методів обстеження

(ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна томографія) та з обов'язковою консультацією лікаря-онколога, хіміотерапевта, радіолога.

3. Локальні метастази в НЗ без ознак локальної інвазії та інших осередків розповсюдження процесу доцільно піддавати хірургічному лікуванню (з очікуванням кращого прогнозу за первинного раку нирки). Пацієнти мають оперуватися в спеціалізованій клініці, в ідеальному варіанті - шляхом лапароскопічних методів, що несуть мінімальну травму пацієнтам.

## Література

1. Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Soldatov T.V., Vanushko V.E. Adrenal incidentalomas. Endokrinnaya hirurgiya 2009; 1: 19-23. Russian (Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В., Ванушко В. Э. Инциденталомы надпочечников. Эндокринная хирургия 2009; 1: 19-23).
2. Capaldi M., Ricci C., Bertolini R. et al: Colon cancer adrenal metastasis: case report and review of the literature. G. Chir. 2011; Vol. 32, 8/9: 361-363.
3. Collin Y., Chagnon F., Mongeau C. J. et al.: Adrenal metastasis of a phyllodes tumor of the breast: Case report and review of the literature. Int. J. Surg. Case Rep. 2013; Vol. 4, 8; 687-689.
4. Faulhaber G. A., Borges F. K., Ascoli A. M. et al.: Adrenal failure due to adrenal metastasis of lung cancer: a case report. Case Rep. Oncol. Med. 2011; ID 326815.
5. Giordano R., Marinazzo E., Berardelli R. et al.: Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. Eur. J. Endocrinol. 2010; Vol. 162, 4: 779-785.
6. Huang S. P., Chou Y. H., Wu M. T. et al.: Adrenal tumors: 10-year experience at Kaohsiung Medical University Hospital and literature review. Kaohsiung J. Med. Sci. 2002; Vol. 18, 9: 450-458.
7. Kalinin A.P., Kulikov L.K., Privalov Y.A., Koloskov V.V. Metastatic adrenal tumors. Annalyi hirurgii 2007; 3: 10-15. Russian (Калинин А. П., Куликов Л. К., Привалов Ю. А., Колосков В. В. Метастатические опухоли надпочечников. Анналы хирургии 2007; 3: 10-15).
8. Kolpinsky G.E. Radiological diagnosis of metastatic lesion of the adrenal glands. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost 2001; 3: 39-43. Russian. (Колпинский Г. И. Лучевая диагностика метастатического поражения надпочечников. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2001; 3: 39-43).
9. Kuznetsov N.S., Beltsevich D.G., Vanushko V. E et al. Differential diagnosis of adrenal intsidentalom. Endokrinnaya hirurgiya 2011; 1: 5-16. Russian (Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Е. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // Эндокринная хирургия 2011; 1: 5-16).
10. Lamas C., Palma M., Mart'n D. et al.: Adrenal incidentalomas: clinical experience in the hospitals of

- Castilla-La Mancha (Spain). *Endocrinol. Nutr.* 2009; Vol. 56, 8: 392-399.
11. Moreno-Fernandez J., Garcia-Manzanares A., Sanchez-Covisa M. A., Garcia E. I.: Clinical management of adrenal incidentalomas: results of a survey. *Endocrinol. Nutr.* 2009; Vol. 56, 10: 447-451.
12. Tao H. Lu Z. L., Li H. Z.: A clinical analysis of 103 cases of adrenal incidentaloma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2003; Vol. 25, 2: 172-175.
13. Trapeznikova M.F., Bogatyrev O.P., Bychkova N.V. et al. Metastatic renal tumor in the adrenal glands. *Urologiya* 2004; 1: 25-29. Russian (Трапезникова М. Ф., Богатырев О. П., Бычкова Н. В. и др. Метастазы опухоли почки в надпочечниках. *Урология* 2004; 1: 25-29).
14. Yener S., Ertlav S., Secil M. et al.: Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; Vol. 33, 1: 32-36.
15. Zeiger M. A., Thompson G. B., Duh Q. Y. et al.: The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr. Pract.* 2009; Vol. 15, 1: 1-20.