

СИНХРОННЫЕ БИЛАТЕРАЛЬНЫЕ МЕТАСТАЗЫ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

urology.kharkiv@gmail.com

Адренальные метастазы почечно-клеточного рака представляют собой одну из форм отдаленного распространения этой опухоли. Лечение данных больных включает билатеральную адреналэктомию или резекцию надпочечников. Эти методики зачастую осложняются надпочечниковой недостаточностью, которая может привести к внезапной смерти пациента даже на фоне заместительной терапии.

Цель исследования - ретроспективный анализ клинико-морфологических данных и результатов лечения пациентов с синхронными двусторонними метастазами почечно-клеточного рака в надпочечники по данным одного специализированного центра.

Материал и методы. В работу были включены 4 пациента с данной патологией, которые лечились и наблюдались КНП ХОР «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала» с 2010 по 2020 годы. Средний размер почечных опухолей достигал $8,7 \pm 2,8$ см. Стадия новообразования в 3 из 4 наблюдений была оценена, как pT3a. Размеры адренальных метастазов в среднем составляли $38,5 \pm 11,9$ мм (от 24 до 56 мм). Хирургическое лечение включало нефрэктомия и билатеральную адреналэктомию или адреналэктомию с резекцией надпочечника. У всех пациентов проводилось синхронное удаление почки и метастазов обоих надпочечников. Операции выполняли из лапаротомного доступа «шеvron». Среднее время операции составляло $195 \pm 19,1$ мин, а объем кровопотери $800 \pm 81,6$ мл. Осложнений по градации Clavien-Dindo $\geq III$, а также периоперационной летальности в данном исследовании не было. Средний период наблюдения во всей группе в среднем составил $21,8 \pm 17,6$ месяцев. Несмотря на заместительную гормональную терапию у трех пациентов в различные сроки отмечены кризы болезни Аддисона, который у одной больной привел к летальному исходу.

У трех пациентов после операции использовалась таргетная терапия, однако два из них умерли от прогрессии рака, еще один больной жив с прогрессией опухоли в течение 48 месяцев.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность синхронного хирургического подхода у этих больных. Прогноз у пациентов данной группы преимущественно плохой, однако у отдельных больных возможна длительная выживаемость. Вопрос о возможности проведения таргетной терапии на фоне адренальной депривации требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: синхронные двусторонние метастазы в надпочечники, почечно-клеточный рак, адренальная недостаточность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР Харьковского национального медицинского университета «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № гос. регистрации 0116U004991.

Введение. Адренальные метастазы почечно-клеточного рака (ПКР) представляют собой одну из форм отдаленного распространения этой опухоли. Частота ипсилатерального поражения надпочечника в последние годы значительно снизилась из-за частого обнаружения опухолей низкой стадии и составляет около 3% [1-4]. Изолированные синхронные билатеральные метастазы в надпочечные железы являются крайне редкой ситуацией. В мировой литературе преимущественно представлены единичные клинические сообщения о таких пациентах [5-9]. Лечение данных больных включает билатеральную адреналэктомию или резекцию надпочечников [10-13]. Эти методики зачастую

осложняются надпочечниковой недостаточностью, которая может привести к внезапной смерти пациента даже на фоне заместительной терапии. Поэтому у отдельных пациентов используют нефрэктомиию с ипсилатеральной адреналэктомией и последующее динамическое наблюдение за метастазом в контралатеральном надпочечнике.

Особенности течения заболевания при синхронном билатеральном метастазировании ПКР, а также возможность проведения таргетной терапии у этой группы больных изучены недостаточно. Остаются неясными онкологические результаты хирургического лечения. Так же нуждаются в дальнейшем исследовании безопасность и эффективность органосохраняющих хирургических вмешательств при метастатическом поражении надпочечников.

Цель исследования – ретроспективный анализ клинично-морфологических данных и результатов лечения пациентов с синхронными двусторонними метастазами ПКР в надпочечники по данным одного специализированного центра.

Материал и методы исследования. В работу были включены 4 пациента с данной патологией, которые лечились и наблюдались Харьковском областном центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала с 2010 по 2020 годы.

Исследования выполнены с соблюдением основных положений «Правил этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», утвержденных Хельсинской декларацией (1964-2013 гг.), ICH GCP (1996 г.), Директивы ЕЭС № 609 (от 24.11.1986 г.) приказов МЗ Украины №690 от 23.09.2009 г., №944 от 14.12.2009 г., №616 от 03.08.2012 г. Все участники были осведомлены о целях, организации, методах исследования, и подписали информированное согласие на участие в нем, также приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Основные характеристики пациентов и опухолей представлены в **таблице 1**. В исследованной выборке преобладали мужчины (3:1). Средний возраст пациентов составлял $57,8 \pm 5,3$ лет. Их общее состояние во всех 4 случаях оценивалось, как относительно удовлетворительное (статус ECOG не превышал 1). Индекс массы тела варьировал от 22,8 до 28,8 кг/м² (в среднем $25,9 \pm 3,1$ кг/м²). Уровень кортизола крови у всех пациентов до операции находился в пределах нормальных значений. Больные также не демонстрировали тенденции к артериальной гипотонии.

Средний размер почечных опухолей достигал $8,7 \pm 2,8$ см. Стадия новообразования в 3 из 4 наблюдений была оценена, как pT3a. При этом обнаружена инвазия только в паранефральный жир. В венозную систему почечная опухоль не проникала ни в одном из случаев. Гистологическое строение новообразований у всех пациентов было представлено светлоклеточным почечно-клеточным раком. Отсутствие каких-либо симптомов было отмечено только у одного пациента, в остальных случаях имела место гематурия или общая слабость.

Размеры адринальных метастазов в среднем составляли $38,5 \pm 11,9$ мм (от 24 до 56 мм). Левосторонние метастазы в среднем не превышали $43 \pm 12,9$ мм, тогда как правосторонние - $34 \pm 10,6$ мм. Макроскопическое распространение обеих адринальных опухолей в венозную систему имело место в одном наблюдении (слева - в основную почечную вену, справа - в нижнюю полую вену). Средний период наблюдения во всей группе в среднем составил $21,8 \pm 17,6$ месяцев.

Хирургическое лечение включало нефрэктомиию и билатеральную адреналэктомиию или адреналэктомиию с резекцией надпочечника. После операции три пациента получали системную терапию (сутент, пазопаниб, акситиниб). Протокол

Таблица 1 – Основные характеристики пациентов и опухолей

	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Пол	М	М	М	Ж
Возраст	55	60	64	52
ECOG статус	1	0	1	0
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6	22,8	28,4	28,8
Сторона опухоли почки	Левая	Правая	Левая	Правая
Размер опухоли почки, см	12,0	6,8	6,0	10,0
TNM	pT3a	pT3a	pT1a	pT3a
Симптомы	Гематурия	Похудение Слабость	Без симптомов	Гематурия Слабость
Размеры адринальных метастазов слева	52 мм	56 мм	30 мм	34 мм
Размеры адринальных метастазов справа	24 мм	48 мм	28 мм	36 мм
Инвазия метастатической опухоли в вену	-	+	-	-
Наблюдение, мес.	11,0	48,0	12,0	16,0

обследования включал проведение УЗИ каждые 3 месяца и МДКТ легких и органов брюшной полости каждые 6 месяцев, а также исследование уровня кортизола крови 1 раз в 2-3 недели. Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов дескриптивной статистики с помощью программного обеспечения «Statistica 8.0».

Результаты исследования и их обсуждение. У всех пациентов проводилось синхронное удаление почки и метастазов обоих надпочечников. Операции выполняли из лапаротомного доступа «шеvron». Основные характеристики хирургических вмешательств представлены в **таблице 2**.

Таблица 2 – Основные характеристики хирургических вмешательств и исходов заболевания

	Случай 1 Ш	Случай 2 С	Случай 3 Р	Случай 4
Билатеральная адреналэктомия		+		+
Адреналэктомия + резекция надпочечника	+		+	
Время операции, мин	220	180	200	180
Кровопотеря	800	900	700	800
Таргетная терапия	+	+	+	
Кризисы Аддисоновой болезни	+	+		+
Исходы заболевания	Умер от прогрессии рака	Жив с прогрессией 48 мес.	Умер от прогрессии рака	Умерла без прогрессии от болезни Аддисона

Билатеральная адреналэктомия с последующей заместительной терапией использовалась в двух случаях в связи с субтотальным замещением надпочечников опухолевой тканью. В одном из этих наблюдений правосторонний адренальный метастаз распространялся в просвет нижней полой вены, а левосторонний метастаз – в основную почечную вену. В связи с этим больному выполнили билатеральную адреналэктомию с венакава-тромбэктомией и удалением опухолевого тромба из просвета левой почечной вены. У двух пациентов вместе с адреналэктомией слева удалось осуществить резекцию правого надпочечника с опухолью. У одного из них сохранено около 30% адренальной ткани, однако при этом была повреждена основная вена правого надпочечника. Через 2 месяца отмечено снижение уровня кортизола крови, в связи с чем начато проведение заместительной гормональной терапии. Во втором случае объем оставшегося надпочечника не превышал 20% от первичных значений. На протяжении последующих 12 месяцев признаков адренальной недостаточности не обнаружено.

Среднее время операции составляло 195±19,1 мин, а объем кровопотери 800±81,6 мл. Осложнений Clavien-Dindo градации ≥III, а также периоперационной летальности в данном исследовании зафиксировано не было. Несмотря на заместительную гормональную терапию у трех пациентов в различные сроки отмечены кризисы болезни Аддисона, который у одной больной привел к летальному исходу. У трех пациентов после операции использовалась таргетная терапия, однако

два из них умерли от прогрессии рака, еще один больной жив с прогрессией опухоли в течение 48 месяцев.

Изолированные билатеральные адренальные метастазы представляют собой редкую патологию. Они могут быть синхронными и метакронными. Суммарный опыт хирургического лечения синхронных метастазов ПКР в оба надпочечника весьма небольшой. К настоящему времени описано менее тридцати подобных наблюдений [5-9]. Клинические ситуации у этих пациентов в большинстве случаев являются весьма сложными, как в отношении хирургической тактики, выбора техники оперативного вмешательства, так и с точки зрения послеоперационной курации данных больных.

Клиническая картина в большинстве случаев характеризуется симптомами почечной опухоли. В данном исследовании почечные новообразования превышали в размерах 60 мм (8,7±2,8 см в среднем) и в большинстве случаев имели инвазивный характер за счет распространения в жировую клетчатку. Какие-либо симптомы отсутствовали только у одного пациента, в остальных трех наблюдениях больные жаловались на гематурию и общую слабость.

Метастазы в оба надпочечника фактически никогда не приводят к клинически значимой адренальной недостаточности даже при тотальном замещении надпочечниковых желез опухолью. Считается, что даже небольшая оставшаяся часть одного надпочечника (одна десятая) может поддерживать достаточный уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Хотя нормальная

ткань надпочечника в большинстве случаев резко истончена за счет компрессии или инвазии опухолью и распластана на поверхности новообразования в виде островков или тонких клеточных слоев, венозный дренаж в данной ситуации сохраняется, несмотря на значительную деформацию. Это связано с наличием оттока крови не только через основную адренальную вену, но и через мелкие ветви, которые анастомозируют с нижними диафрагмальными, почечными венами, а также венами забрюшинной клетчатки, как справа, так и слева. Еще одним подтверждением отсутствия грубых изменений адренальной функции у данной группы пациентов является тот факт, что среди причин Аддисоновой болезни двусторонние адренальные метастазы составляют менее 1% [14]. Ни у одного из четырех пациентов не было выявлено признаков надпочечниковой недостаточности по данным лабораторного исследования.

Первым вопросом, который возникает при планировании нефрэктомии у данных пациентов, является возможность симультантного вмешательства на обоих надпочечниках. Считается что на это решение влияют три основных фактора: размеры и местное распространение почечной опухоли, размеры и особенности местного распространения адренальных метастазов, а также общее состояние пациента. Если у больного имеется массивная почечная опухоль с признаками прорастания в паранефральную клетчатку, с инвазией в печень, в стенку или в просвет нижней полой вены, то, прежде всего, необходимо ориентироваться на объем хирургической травмы и кровопотери при удалении почки. Значительная кровопотеря с развитием гемодинамической нестабильности представляет серьезное ограничение для симультанной операции на контралатеральном надпочечнике, особенно при необходимости выполнения адреналэктомии. Главными потенциальными проблемами одноэтапного хирургического подхода является высокая вероятность послеоперационных осложнений на фоне надпочечниковой недостаточности. Тем не менее, в последние годы в связи с усовершенствованием хирургической техники и методов эндокринной терапии все чаще используется синхронные хирургические вмешательства на обоих надпочечниках.

У большинства пациентов с синхронными метастазами ПКР в оба надпочечника адренальные опухоли имеют достаточно крупные размеры. Это обстоятельство зачастую вынуждает к проведению билатеральной адреналэктомии. Размеры адренальных метастазов у 4 пациентов в среднем составляли $38,5 \pm 11,9$ мм (от 24 до 56 мм). Левосторонние метастазы были более крупными, чем правосторонние ($43 \pm 12,9$ мм по сравнению с

$34 \pm 10,6$ мм). Интересно, что в трех случаях размеры метастатических очагов в обоих надпочечниках значительно не отличались. Только в 1 случае диаметр одного из метастазов был в два раза больше, чем контралатерального очага. У одного из пациентов данного исследования была уникальная клиническая ситуация, когда оба синхронных адренальных метастаза распространялись в крупные венозные стволы (почечная вена и нижняя полая вена).

Удаление обоих надпочечников является редким хирургическим вмешательством, которое используется у больных с синдромом Кушинга, двусторонней феохромоцитомой или адренокортикальным раком, а также при адренальных метастазах различного происхождения (меланома, рак легкого, почечно-клеточный рак) [15]. Отчет Британской ассоциации эндокринных хирургов 2012 года показал, что только 86 из 1359 пациентов, подвергшихся адреналэктомии, перенесли двустороннюю операцию [16]. Поэтому суммарный современный опыт использования этой процедуры остается весьма ограниченным. В настоящее время считается, что билатеральная адреналэктомия является безопасной операцией с уровнем осложнений 17-19% и периоперационной летальностью 0-3% [17,18]. Тем не менее, необходимо учитывать, что выбрать оптимальную дозу глюкокортикоидов и минералокортикоидов у каждого конкретного больного в послеоперационном периоде достаточно сложно. Пациенты с надпочечниковой недостаточностью имеют высокий риск адренального криза, даже если они проходят специальное обучение в отношении дальнейшего образа жизни и особенностей заместительной терапии [19]. Nahner и соавт. в 2015 году сообщили, что риск адренального криза на 100 пациентов в год составляет 8,3, а риск смерти, связанной с адренальным кризом, не превышает 0,5 [20]. В обзоре Ritzel и соавт., включавшем 23 исследования (739 пациентов), число адренальных кризов на 100 пациентов в год достигало 9,3 [17]. В этой работе также было продемонстрировано, что 30-дневная летальность, связанная с хирургией при использовании открытого подхода, составляла от 0% до 15%, тогда как при лапароскопических операциях этот показатель варьировал от 0% до 8%.

Стремление избежать адреналоприивного состояния и осложнений, связанных с ним (гастриты, артериальная гипертензия, гипокалиемия, адренальные кризы), привело к активному развитию органосохраняющей хирургии при удалении адренальных метастазов. Сохранение даже 1/10 части единственного надпочечника может поддерживать достаточную адренальную функцию и позволить пациенту не использовать заместительную

терапию. Из 4 пациентов сохранение одного из надпочечников удалось выполнить в двух случаях, тогда как билатеральная адреналэктомия была использована в остальных двух наблюдениях. Объем оставшейся адренальной ткани после резекции составлял 30% и 20%, однако у одного из этих больных в дальнейшем развилась адренальная недостаточность. Таким образом ятрогенная болезнь Аддисона имела место в послеоперационном периоде у 3 из 4 больных. Адренальные кризы были зафиксированы у всех из них, несмотря на заместительную терапию и обучение. Одна из пациенток погибла вследствие этого осложнения.

Органосохраняющая хирургия надпочечника в большинстве случаев не является технически сложной, так как резекция адренальной железы выполняется легко, не требует тепловой ишемии и не сопровождается значительным кровотечением [21]. Тем не менее, существует значительная проблема, связанная с этими операциями – функциональные возможности остатка надпочечника после резекции. Главным условием успешности операции является сохранение оттока венозной крови через основную адренальную вену, что удается далеко не всегда. Считается, что органосохраняющие операции проходят гораздо успешнее с левой стороны. Это связано с большим количеством коллатеральных вен левого надпочечника, которые дренируются в нижнюю диафрагмальную вену, в поясничную вену и вены паранефральной клетчатки. Венозный дренаж правого надпочечника, как правило представлен основной адренальной веной, впадающей в нижнюю полую вену. Однако, венозные коллатерали правого надпочечника у отдельных пациентов также могут быть хорошо развиты. Они впадают в нижнюю диафрагмальную вену, нижнюю печеночную вену или непосредственно в паренхиму печени. Но нужно учитывать, что перед выполнением резекции надпочечник подвергается полной мобилизации в большинстве случаев, что приводит к повреждению венозных коллатералей. Поэтому одним из наиболее важных вопросов при выполнении резекции надпочечника является локализация новообразования. Если зона резекции проходит через основную адренальную вену или в непосредственной близости от нее, то после наложения швов на паренхиму надпочечника его кровоснабжение существенно нарушается. В дальнейшем это приводит к полной атрофии остатка надпочечника. В данном исследовании такое осложнение было у одного пациента.

Адренальная органосохраняющая хирургия имеет еще одну проблему, которая напрямую связана с радикальностью вмешательства – в ряде ситуаций метастаз почечно-клеточного рака очень сложно отличить на глаз от нормальной адреналь-

ной ткани. Для решения этой задачи некоторые авторы рекомендуют использование экспресс гистологическое исследование [6].

Еще одним важным вопросом, который возникает при курации больных с двусторонними адренальными метастазами ПКР, является возможность проведения таргетной терапии на фоне ятрогенной болезни Аддисона. Среди 4 больных, принявших участие в исследовании, в послеоперационном периоде таргетная терапия использовалась в 3 случаях. У 1 из этих пациентов были удалены оба надпочечника, у 1 имелась надпочечниковая недостаточность после адреналэктомии с одной стороны и резекции второго надпочечника, еще у 1 отмечалась нормальная адренальная функция после выполнения адреналэктомии и резекции второго надпочечника. У двух из них использовалось последовательное назначение пазопаниба, эверолимуса и сунитиниба. В одном наблюдении последовательно назначали пазопаниб и акситиниб. Не было обнаружено значительного негативного влияния различных препаратов таргетной терапии на результаты заместительной гормональной терапии. Последняя не требовала какой-либо коррекции во время приема как тирозинкиназных ингибиторов, так и ингибитора mTOR. Хотя у двух из этих пациентов в послеоперационном периоде отмечались адреналовые кризы, они не были связаны с приемом данных препаратов, так как возникали в периоды между курсами таргетной терапии и объяснялись либо нерегулярным приемом глюкокортикоидов, либо влиянием стрессовых ситуаций.

Оценивая онкологические результаты лечения синхронными билатеральными метастазами почечно-клеточного рака, нужно отметить быструю прогрессию опухоли в виде множественных метастазов у большинства пациентов. Общая выживаемость в группе исследования составила 21,8 месяцев. Среди 4 больных только 1 остается живым на протяжении 48 месяцев. Через 6 месяцев после операции у него также были обнаружены множественные легочные метастазы. Продолжает получать таргетную терапию. У 2 пациентов через 3 месяца развились множественные метастазы различных локализаций, что привело к летальному исходу через 11 и 12 месяцев. Одна пациентка скончалась через 16 месяцев после операции в связи с адреналовым кризом без признаков прогрессии рака.

Выводы. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака в надпочечники представляют собой не только сложную хирургическую задачу, но и большую терапевтическую проблему. Данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность синхронного

хирургического подхода у этих больных. Прогноз у пациентов данной группы преимущественно плохой, однако у отдельных больных возможна длительная выживаемость. Вопрос о возможности проведения таргетной терапии на фоне адrenaльной депривации требует дальнейшего изучения.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется изучение возможности проведения таргетной терапии на фоне адrenaльной депривации у пациентов с адrenaльными метастазами почечно-клеточного рака.

References

1. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol*. 2004; 171: 2155–2159. doi: 10.1097/01.ju.0000125340.84492.a7
2. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016 Feb; 1(3): 251-257. PMID: 28723393. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005
3. Lattin GE Jr, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, et al. From the radiologic pathology archives: Adrenal tumours and tumour-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014; 34: 805-829.
4. Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Nov; 125(21): 3885-90. PMID: 23106893
5. Yu CC, Huang JK, Tzeng WS, Wu JD, Lee YH, Jiaan BP. Simultaneous bilateral adrenal metastases from renal cell carcinoma. Surgical implications and review of the literature. *Eur Urol*. 1992; 22: 335–338.
6. Öztürk H. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Oncology*. 2015; letters 9: 1897-1901.
7. Koutalellis GE, Felekouras E, Evangelou C, Koritsiadis G, Chasiotis D, Anastasiou I. Renal cell carcinoma with bilateral synchronous adrenal gland metastases: a case report. *Cases journal*. 2009; 2: 7298. doi: 10.4076/1757-1626-2-7298
8. Nouralizadeh A, Afyouni A, Shakiba B, Radhi FK. Simultaneous Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenal Metastases of Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Endourol Case Rep*. 2017; 3(1): 142-145. doi: 10.1089/cren.2017.0062
9. Pandey T, Pandey S, Singh V, Sharma A. Bilateral renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastasis: a therapeutic challenge. *BMJ Case Rep*. 2018; 11(1): e227176. doi: 10.1136/bcr-2018-227176
10. Schomer NS, Mohler JL. Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *J Urol*. 1995; 153: 1196–1198. doi: 10.1016/S0022-5347(01)67550-5
11. Samsel R, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Papierska L, Koalasińska-Ćwikła A, Karpeta E, et al. Adrenal metastases – long-term results of surgical treatment, single-centre experience. *Współczesna Onkologia*. 2020; 24(1): 29-33. doi: 10.5114/wo.2020.93679
12. Goto T, Inoue T, Kobayashi T, Yamasaki T, Ishitoya S, Segawa T, et al. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for metastatic adrenal tumors in selected patients: a retrospective multicenter study of Japanese populations. *Int J Clin Oncol*. 2020; 25: 126-134. doi: 10.1007/s10147-019-01533-8
13. Hornstein I, Schwarz C, Ebbing S, Hoppe-Lotichius M, Otto G, Lang H, et al. Surgical resection of metastases to the adrenal gland: a single center experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2015; 400: 333-339.
14. Sarkar S, Sarkar S, Ghosh S, Bandyopadhyay S. Addison's disease. *Contemporary clinical dentistry*. 2012; 3: 484-6. doi: 10.4103/0976-237X.107450
15. Maccora D, Walls GV, Sadler GP, Mihai R. Bilateral adrenalectomy: a review of 10 years' experience. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017; 99(2): 119-122. doi: 10.1308/rcsann.2016.0266
16. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1; 327(14): 1033. doi: 10.1056/NEJM199210013271417
17. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Clinical Review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98: 3939–3948. doi: 10.1210/jc.2013-1470
18. Reincke M, Ritzel K, Osswald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173: M23–M32. doi: 10.1530/EJE-15-0265
19. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(2): R131-42. PMID: 26739832. doi: 10.1530/ERC-15-0541

20. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100: 407–416. doi: 10.1210/jc.2014-3191
21. Pereverzev A, Shukin D, Yaroslavsky V. Adrenal sparing surgery for adrenal tumors. *Eur Urol*. 2002; Suppl 1: 12. doi: 10.1016/S1569-9056(02)80038-0

УДК 616.61-006.6-033.2-089

СИНХРОННІ БІЛАТЕРАЛЬНІ МЕТАСТАЗИ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ

Баларабе У., Щукін Д.В.

Резюме. Адренальні метастази нирково-клітинного раку являють одну з форм віддаленого поширення цієї пухлини. Лікування цих хворих включає білатеральну адреналектомію або резекцію надниркових залоз. Ці методики часто ускладнюються наднирковою недостатністю, яка може призвести до раптової смерті пацієнта навіть на тлі замісної терапії.

Мета дослідження - ретроспективний аналіз клініко-морфологічних даних і результатів лікування пацієнтів з синхронними двосторонніми метастазами нирково-клітинного раку в наднирники за даними одного спеціалізованого центру.

Матеріал і методи. У роботу були включені 4 пацієнта з даною патологією, які лікувалися і спостерігалися КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала» з 2010 по 2020 роки. Середній розмір ниркових пухлин досягав $8,7 \pm 2,8$ см. Стадія новоутворення в 3 з 4 спостережень була оцінена, як рТ3а. Розміри адренальних метастазів в середньому становили $38,5 \pm 11,9$ мм (від 24 до 56 мм). Хірургічне лікування включало нефректомію і білатеральну адреналектомію або адреналектомію з резекцією надниркової залози. У всіх пацієнтів проводилося синхронне видалення нирки і метастазів обох наднирників. Операції виконували з лапаротомного доступу «шеврон». Середній час операції становила $195 \pm 19,1$ хв, а обсяг крововтрати $800 \pm 81,6$ мл. Ускладнень за градацією Clavien-Dindo $\geq III$, а також періопераційної летальності в даному дослідженні не було. Середній період спостереження у всій групі в середньому дорівнював $21,8 \pm 17,6$ місяців. Незважаючи на замісну гормональну терапію у трьох пацієнтів в різні терміни відзначені кризи хвороби Аддісона, який у однієї хворої привів до летального результату.

У трьох пацієнтів після операції використовувалася таргетна терапія, проте два з них померли від прогресії раку, ще один хворий живий з прогресією пухлини протягом 48 місяців.

Висновки. Проведене дослідження продемонструвало ефективність і безпеку синхронного хірургічного підходу у цих хворих. Прогноз у пацієнтів даної групи переважно поганий, проте в окремих хворих можлива тривала виживаність. Питання про можливість проведення таргетної терапії на тлі адренальної депривації потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: синхронні двосторонні метастази в наднирники, нирково-клітинний рак, адренальна недостатність.

UDC 616.61-006.6-033.2-089

Synchronous Bilateral Metastases of Renal Cell Carcinoma

Balarabe U., Shchukin D. V.

Abstract. Adrenal metastases of renal cell carcinoma represent one of the forms of distant spread of this tumor. The world medical literature has isolated clinical reports about such cases. Treatment for these patients includes bilateral adrenalectomy or adrenal resection. These techniques are often complicated by adrenal insufficiency, which can lead to sudden death of the patient even with substitution therapy.

The aim. Therefore, nephrectomy with ipsilateral adrenalectomy and subsequent dynamic observation of metastasis in the contralateral adrenal gland are used in some patients.

Material and methods. The study included 4 patients with this pathology, who were treated and observed in Municipal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology named after V. I. Shapoval" from 2010 to 2020. The studied sample was dominated by men (3: 1). The average age of the patients was 57.8 ± 5.3 years. The blood cortisol level in all patients before the operation was within the normal range. The patients also did not show a tendency to arterial hypotension. The average size of renal tumors reached 8.7 ± 2.8 cm. The stage of the neoplasm was assessed as pT3a in 3 out of 4 observation cases. At the same time, there was invasion only in the perinephric fat. The renal tumor did not penetrate into the venous system in any of the cases. The histological structure of neoplasms in all patients was represented by clear-cell renal cell carcinoma. The size of adrenal metastases averaged 38.5 ± 11.9 mm (from 24 to 56 mm). Left-sided metastases on average did not exceed 43 ± 12.9 mm, while right-sided metastases were 34 ± 10.6 mm. Macroscopic spread of both adrenal tumors into the venous system took

place in one case (on the left - into the main renal vein, on the right - into the inferior vena cava). The average follow-up period in the entire group averaged 21.8 ± 17.6 months. Surgical treatment included nephrectomy and bilateral adrenalectomy or adrenalectomy with adrenal resection. All patients underwent simultaneous removal of the kidney and metastases of both adrenal glands. Operations were performed using the chevron laparotomic approach. After surgery, three patients received systemic therapy (sunitinib, pazopanib, axitinib).

Results and discussion. The mean operation time was 195 ± 19.1 min, and the volume of blood loss was 800 ± 81.6 ml. Complications of Clavien-Dindo grade was $\geq III$, and we did not record perioperative mortality in our study. Despite hormone replacement therapy, three patients had crises of Addison's disease at different times, which led one patient to death.

The examination protocol included an ultrasound scan every 3 months, and multislice computed tomography of the lungs and abdominal organs every 6 months, a study of the blood cortisol level once every 2-3 weeks.

Targeted therapy was used in three patients after surgery, but two of them died from cancer progression, and one patient stayed alive with tumor progression within 48 months.

Conclusion. Synchronous bilateral metastases of renal cell carcinoma to the adrenal glands are not only a difficult surgical problem, but also a major therapeutic problem. Our study has demonstrated the efficacy and safety of the synchronous surgical approach in these patients. The prognosis in patients of this group is predominantly poor, but in some patients, long-term survival is possible. The question of the possibility of targeted therapy on the background of adrenal deprivation requires further study.

Keywords: synchronous bilateral metastases to the adrenal glands, renal cell carcinoma, adrenal insufficiency.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.02.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування