

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДРЕНАЛЬНИХ МЕТАСТАЗІВ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ

У. БАЛАРАБЕ¹, проф. Д. В. ЩУКИН¹,
проф. Р. В. СТЕЦИШИН²

¹ Харківський національний медичний університет,

² КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології імені В. І. Шаповала»,
Харків, Україна

Вивчено клініко-морфологічні особливості адренальних метастазів нирково-клітинного раку для ідентифікації групи хворих із високою ймовірністю розвитку синхронного і метакронного метастазування. Виявлено, що для таких пацієнтів характерні великі розміри ниркових пухлин. Зазначено, що у більшості випадків спостерігаються ознаки місцевого поширення. Прогностичне значення у плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів із нирково-клітинним раком має один параметр – макроскопічне внутрішньовенозне поширення раку.

Ключові слова: адренальні метастази, нирково-клітинний рак, внутрішньовенозне поширення нирково-клітинного раку.

Проблема адренальних метастазів і необхідність рутинного проведення іпсилатеральної адреналектомії під час радикальної нефректомії у пацієнтів із нирково-клітинним раком (НКТ) дискутується вже протягом понад 50 років. Однак, незважаючи на активне вивчення цієї патології, залишається безліч питань, які вимагають подальших досліджень.

Догма про обов'язковість видалення іпсилатеральної надниркової залози при хірургічному лікуванні пухлин нирок сформувалася в 1970-ті рр. на підставі робіт Ch. J. Robson et al. (1969) і D. G. Skinner et al. (1972), коли вважалося, що рівень адренального ураження досягає 10 % [1, 2]. Сучасні дослідження вказують на те, що сфера адренальних метастазів, як правило, не перевищує 3,0 %, а при пухлинах нирки розмірами більше 7 см – 4,4 % [3, 4]. Вивчення контралатеральних метастазів продемонструвало, що їх частота досягає 1,0 %. Але деякі автори вважають, що ризик ураження контралатеральної надниркової залози такий же, як і іпсилатеральної. Інформація про білатеральні метастази нирково-клітинного раку обмежена приблизно двома десятками повідомлень.

Хоча необхідність іпсилатеральної адреналектомії при виконанні радикальної нефректомії наразі заперечує більшість дослідників, є частина пацієнтів, які можуть мати певні переваги в онкологічних результатах при видаленні надниркової залози [5–7]. Однак прогностичні фактори адренального метастазування вивчено ще недостатньо, що не дає змогу точно визначити показання до використання цієї онкологічної тактики. Потрібно також урахувати вкрай погану виживаність пацієнтів із адренальними метастазами. Було продемонстровано, що вона становить в середньому 10–15 міс [8–11].

Метою цієї роботи стало вивчення клініко-морфологічних особливостей адренальних метастазів НКТ для ідентифікації групи хворих із високою ймовірністю розвитку синхронних і метакронних метастазів, що є дуже важливим питанням цього розділу онкоурології.

Для вивчення клініко-морфологічних особливостей іпсилатеральних синхронних метастазів НКТ було проведено ретроспективне дослідження патологоанатомічних висновків та історій хвороб 108 пацієнтів, у яких хірургічне лікування включало адреналектомію або резекцію надниркової залози. Показаннями до втручання на іпсилатеральній надниркової залозі були наявність у ній об'ємного утворення ($n = 75$), адренальна травма ($n = 18$), поширення пухлини на надниркову залозу ($n = 8$) та інвазія пухлини в адренальну вену з просвіту ниркової або нижньої порожнистої вени (НПВ) ($n = 7$). При цьому адреналектомія використовувалася в 96 спостереженнях, а резекція надниркової залози – у 12. Серед усіх 75 пацієнтів із об'ємними іпсилатеральними утвореннями надниркових залоз метастази НКТ виявлено у 12 (16 %) із них. Ізольовані адренальні метастази траплялися в 10 (83,3 %) спостереженнях, тоді як поєднання метастазів різних локалізацій, включаючи надниркові залози, відзначено у 2 (16,7 %) випадках. У 59 (78,7 %) хворих виявлено доброякісні адренальні аденоми, у 2 (2,7 %) – мієлоліпоми, в 1 (1,3 %) – гіперплазію надниркової залози, ще в 1 (1,3 %) – феохромоцитому.

Основні характеристики синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів і ниркових пухлин у 12 пацієнтів подано в табл. 1.

Середній вік 8 (66,7 %) чоловіків і 4 (33,3 %) жінок не перевищував $57,3 \pm 6,9$ року. Правобічні пухлини були у 7 (58,3 %) випадках, тоді як ліво-

Характеристики синхронних іпсилатеральних адренальних метастазів та ниркових пухлин у 12 пацієнтів

Стать	Вік	Бік ниркової пухлини	Розміри пухлини нирки, мм	Локалізація	Вид хірургічного втручання	Стадія	Розміри Mts, мм	Спостереження
Чоловіча	64	Лівий	74	Середньо-нижній сегмент	HE + резекція надниркової залози	T _{3a} N ₀ M ₀ з інвазією в жир	12	Mts у легені 24 міс. Помер через 36 міс
Чоловіча	61	Правий	68	Верхній полюс	Резекція нирки + резекція надниркової залози	T _{1b} N ₀ M ₀	22	Живий 32 міс
Чоловіча	52	Правий	90	Середньо-нижній сегмент	HE + AE	T _{3a} N ₀ M ₀ з інвазією в жир	46	Mts у легені й печінку через 8 міс. Помер через 16 міс
Чоловіча	49	Лівий	180	Вся нирка	HE + AE	T _{3b} N ₀ M ₀ з тромбом до діафрагми	18	Mts у легені, кістки через 36 міс. Помер через 42 міс
Жіноча	57	Лівий	70	Нижній полюс	HE + AE	T _{3b} N ₀ M ₁ з тромбом до ретропечінкової НПВ	10	Померла через 13 міс
Жіноча	62	Правий	120	Вся нирка	HE + AE	T _{3a} N ₀ M ₀ з інвазією в жир	28	Mts у легені через 6 міс. Померла через 10 міс
Чоловіча	47	Правий	180	Вся нирка	HE + AE	T _{3a} N ₀ M ₁ з тромбом печінкової вени	14	Помер через 20 міс
Жіноча	52	Правий	50	Середній сегмент	Резекція нирки + AE	T _{1b} N ₀ M ₀	18	Жива через 32 міс
Чоловіча	71	Лівий	65	Середній сегмент	HE + AE	T ₂ N ₀ M ₀	20	Живий 26 міс
Чоловіча	60	Лівий	160	Вся нирка	HE + AE	T _{3a} N ₀ M ₀ з тромбом у печінковій вені	38	Mts у легені через 10 міс. Живий 14 міс
Жіноча	58	Правий	60	Верхній полюс	HE + AE	T _{1b} N ₀ M ₀	10	Жива 10 міс
Чоловіча	54	Правий	94	Середньо-верхній сегмент	HE + AE	T ₂ N ₀ M ₀	26	Живий 16 міс

Примітка. HE – нефректомія, AE – адреналектомія.

бічні – у 5 (41,7%). Розміри пухлин нирок варіювали від 50 до 180 мм (у середньому 100,9±47,5 мм). Ураження верхнього або верхньо-середнього сегмента нирки відзначено тільки у 3 (25%) пацієнтів, у 4 (33,3%) – тотальне заміщення нирки пухлиною, в інших 5 (41,7%) випадках був уражений середній або нижній нирковий сегмент. Середні розміри метастазів у наднирковій залозі становили 21,8±11,3 мм (від 10 до 46 мм). Метастази в легені відзначалися у 2 (16,7%) із 12 пацієнтів. В інших 10 (83,3%) спостереженнях були ізольовані адре-

нальні метастази. Неінвазивні форми раку нирки (T_{1b}–T₂) зафіксовано у 5 (41,7%) хворих. Поширення ниркової пухлини у венозну систему було виявлено в 4 (33,3%) випадках (2 – у ниркову вену, 2 – у НПВ), ще у 3 (25%) пацієнтів неопластичний процес проростав у паранефральну жирову клітковину.

Щодо виду хірургічних втручань потрібно зазначити, що більша частина операцій включала видалення нирки ($n = 10/83,3\%$), енуклеорезекцію пухлини виконано тільки у 2 (16,7%)

Клініко-морфологічні характеристики 71 пацієнта, хворого на нирково-клітинний рак із іпсилатеральними адренальними метастазами або аденомами

Характеристики	Хворі з метастазами, <i>n</i> = 12	Хворі з аденомами, <i>n</i> = 59	<i>p</i>
Середній вік пацієнтів, роки	57,3±6,9	63,8±8,5	> 0,1
Пацієнти з АТ > 140 мм рт. ст.	3 (25%)	21 (35,6%)	> 0,482
Пацієнти з гіпертонічними кризами більше 1 разу на місяць	1 (8,3%)	8 (13,6%)	> 0,617
Ознаки синдрому Кушинга	0	5 (8,5%)	> 0,299
Ознаки гіперальдостеронізму	0	2 (3,4%)	> 0,519
Ознаки гіперандрогенії	0	1 (1,7%)	> 0,651
Лівобічні пухлини	5 (41,7%)	23 (39,0%)	> 0,862
Правобічні пухлини	7 (58,3%)	36 (61,0%)	> 0,862
Верхній полюс нирки	3 (25,0%)	12 (20,3%)	> 0,717
Тотальне ураження нирки	4 (33,3%)	9 (15,3%)	> 0,147
Середній сегмент або нижній полюс нирки	5 (41,7%)	38 (64,4%)	> 0,147
Середній розмір пухлини, мм	100,9±47,5 мм	82,2±8,6	> 0,1
T ₁ -T ₂	5 (41,7%)	42 (71,2%)	> 0,053
T _{3a} (інвазія в жир)	3 (25%)	11 (18,6%)	> 0,613
T _{3a-c} (інвазія у вену)	4 (33,3%)	6 (10,2%)	< 0,040
M+	2 (16,7%)	5 (8,5%)	> 0,389
Середній розмір утворення надниркової залози, мм	21,8±11,2	16±4,8	> 0,1
Резекція нирки	2 (16,7%)	8 (13,6%)	> 0,780
Нефректомія	10 (83,3%)	51 (86,4%)	> 0,780
Резекція надниркової залози	2 (16,7%)	8 (13,6%)	> 0,780
Адреналектомія	10 (83,3%)	51 (86,4%)	> 0,780

спостереженнях. Операції на наднирковій залозі мали органозберігаючий характер також у 2 (16,7%) випадках, в 1 (8,3%) з них резекція наднирковій залози поєднувалася з резекцією нирки.

Нами виконано порівняльний аналіз особливостей пацієнтів і пухлин у групах адренальних метастазів і групі адренальних об'ємних утворень, які не були метастазами НКР. У цю роботу увійшли 12 хворих із адренальними метастазами і 59 — із аденомами надниркової залози (пацієнтів із феохромоцитомою, адренальною гіперплазією та мієлоліпомою із дослідження було виключено).

Клініко-морфологічні характеристики пацієнтів із НКР та іпсилатеральними адренальними метастазами або аденомами подано в табл. 2.

При аналізі пухлин із групи доброякісних утворень іпсилатеральної надниркової залози було виявлено, що в більшості випадків (*n* = 51/86,4%) вони були представлені кортикальними адренальними аденомами без ознак гормональної активності, які мали середні розміри (16±4,8 мм) і не виявлялися будь-якими симптомами (*n* = 43/72,9%).

Серед усіх 59 спостережень гістологічна структура доброякісних новоутворень найчастіше була представлена світлоклітинними (*n* = 41/69,5%) і змішано-клітинними (*n* = 17/28,8%) аденомами. Темно-клітинна аденома була наявна в 1 (*n* = 1/1,7%) спостереженні. Найпоширенішою скаргою у пацієнтів цієї групи було постійне або періодичне підвищення артеріального тиску (АТ) (*n* = 21/35,6%). Кількість пацієнтів із частими гіпертонічними кризами була більшою, ніж у групі з адренальними метастазами, однак ці відмінності не були статистично достовірними. Збільшення маси тіла за останні місяці на 5 кг або більше відзначали 3 (5,1%) хворих. Клінічні прояви хвороби Іценко — Кушинга визначено у 5 (8,5%) пацієнтів, ще у 2 (3,4%) — симптоми хвороби Конна. Ці діагнози було підтверджено наявністю гіперсекреції глюкокортикоїдів та альдостерону. В одній пацієнтки з ознаками вірилізації був підвищений рівень тестостерону крові. У групі хворих з адренальними метастазами ознак гормональної активності новоутворень надниркових залоз не зафіксовано.

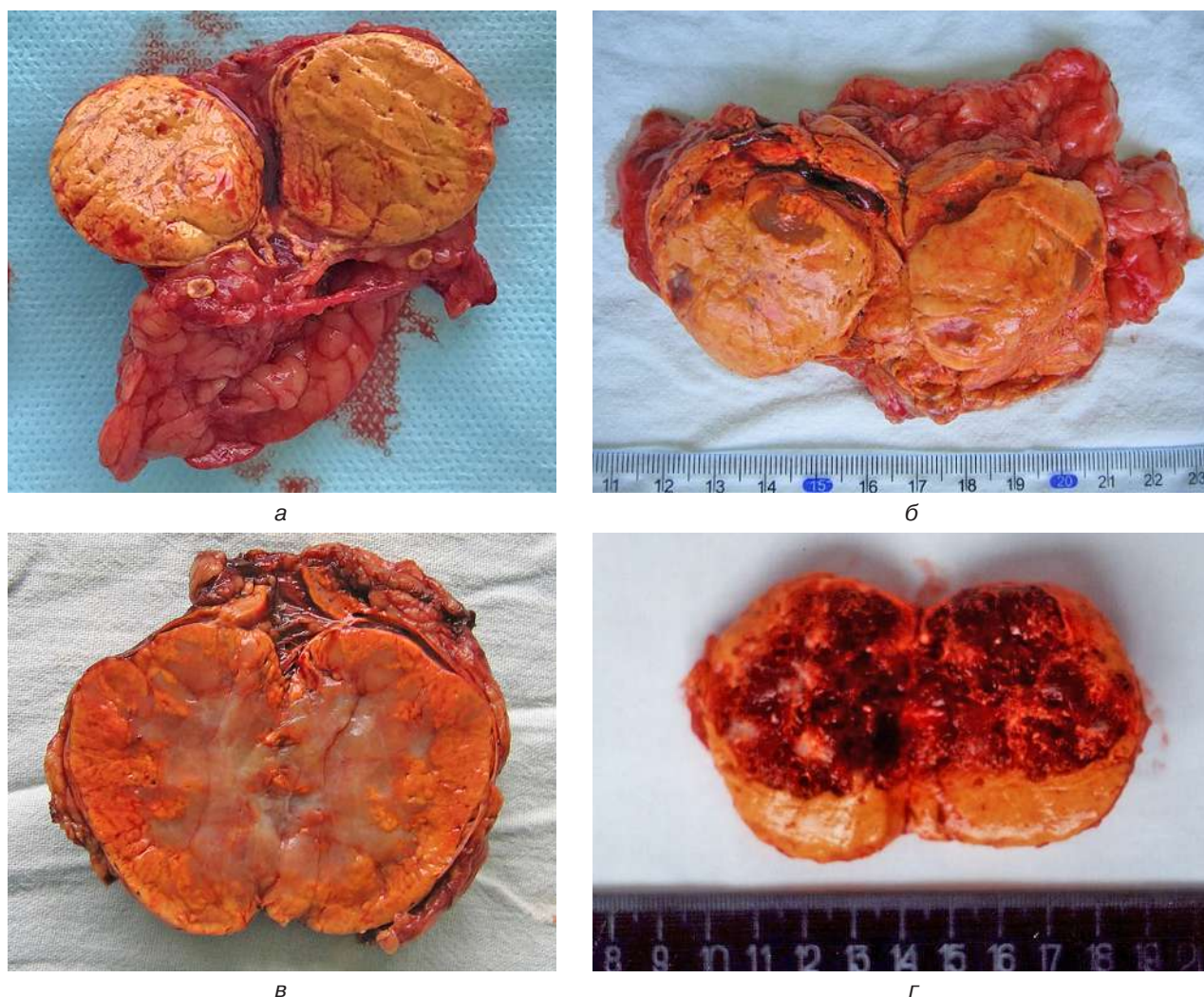


Рис. 1. Макропрепарати іпсилатеральних адренальних аденом: *а* – аденома специфічного охряно-жовтого кольору й однорідної структури; *б* – аденома жовтого кольору з неоднорідною структурою – зона неоднорідності займає менше 50 % площі зрізу пухлини; *в* і *з* – аденоми з неоднорідною структурою, зона неоднорідності займає понад 50 % площі зрізу пухлини за рахунок фіброзної дегенерації (*в*) та крововиливів (*з*)

Множинні іпсилатеральні аденоми визначено в 3 (5,1 %) випадках. При морфологічному дослідженні адренальні аденоми найчастіше мали тонку капсулу й м'яко-еластичну консистенцію. Вони були специфічного охряно-жовтого кольору, який не залежав від особливостей гістологічної будови. У більшості випадків аденоми були однорідними, однак у частини пацієнтів спостерігалися включення у вигляді вогнищ червоного або сірого кольору ($n = 6/10,2\%$) (рис. 1).

Метастатичні утворення в наднирковій залозі мали різні макроскопічні характеристики: їхня структура варіювала від однорідної до вкрай гетерогенної через вогнища некрозу або крововиливів, а колір – від світло-жовтого до червоно-сірого (рис. 2). Середні розміри адренальних метастазів значно не відрізнялися від розмірів аденом ($p > 0,1$).

При ретроспективному оцінюванні даних мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) щодо характеристик адренальних утворень нам

не вдалося продемонструвати об'єктивних відмінностей в обох групах (табл. 3)

Таблиця 3

Характеристики мультиспіральної комп'ютерної томографії пухлин надниркових залоз в обох групах пацієнтів

Характеристика	Хворі з метастазами, $n = 12$	Хворі без метастазів, $n = 59$	p
Розмір пухлини надниркової залози, мм	21,8±11,2	16±4,8	> 0,1
Гетерогенне контрастне посилення	7 (58,3 %)	22 (37,3 %)	> 0,182
Швидке вимивання контрасту	6 (50 %)	42 (71,2 %)	> 0,157

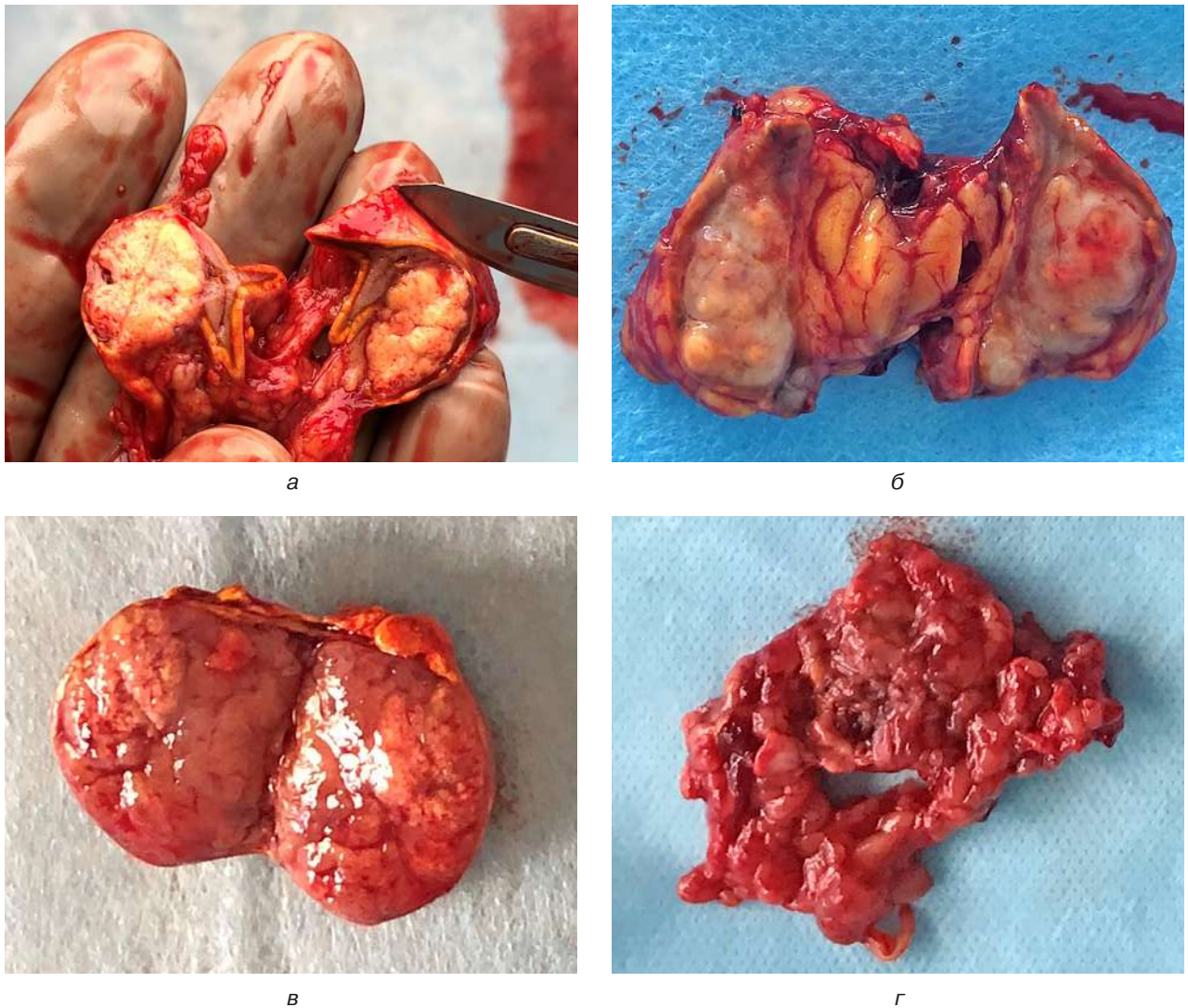


Рис 2. Макропрепарати іпсилатеральних адренальних метастазів нирково-клітинного раку: *а* – метастаз жовтого кольору й однорідної структури; *б* – метастаз сірого кольору з жовтими вкрапленнями та гетерогенною структурою; *в* – метастаз сіро-червоного кольору з жовтими вкрапленнями; *г* – метастаз без псевдокапсули сіро-червоного кольору з гетерогенною структурою та м'якої консистенції

Розглядаючи характеристики ниркових пухлин у пацієнтів обох груп, необхідно відзначити, що їхній розмір був незначно вищим у хворих із адренальними метастазами ($100,9 \pm 47,5$ мм порівняно з $82,2 \pm 8,6$ мм) ($p > 0,1$). Відсоток пухлин верхнього полюса нирки в групах не відрізнявся ($p > 0,717$). Тотальне заміщення нирки пухлиною частіше спостерігалось у пацієнтів із метастазами в надниркову залозу, однак прогностичного значення ця ознака не мала ($p > 0,147$). Єдиним параметром, який траплявся достовірно частіше у пацієнтів із метастатичним адренальним ураженням, було макроскопічне поширення пухлини нирки в ниркову або НПВ ($p < 0,040$). Такий фактор, як інвазія раку в жирову клітковину, не продемонстрував об'єктивних відмінностей у двох групах пацієнтів ($p > 0,613$). Синхронні віддалені метастази

екстраадренальної локалізації частіше виявлялися в групі хворих із адренальними метастазами, але ці відмінності не були статистично достовірними ($p > 0,389$).

Таким чином, прогностичне значення у плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів із НКР продемонстрував тільки один параметр – макроскопічне внутрішньовенозне поширення раку. Характеристики самих адренальних утворень (їхні розміри або структура) не були об'єктивними прогностичними ознаками. Такі специфічні характеристики МСКТ-зображень пухлин надниркових залоз, як гетерогенне контрастне посилення і швидке вимивання контрасту в нашій ретроспективній роботі також не мали достовірного прогностичного значення ($p > 0,182$ і $p > 0,157$) відповідно.

Розподіл хірургічних втручань за їх видом було подібним в обох групах. При цьому переважали нефректомії з іпсилатеральними адреналектоміями. Резекції надниркових залоз були рідкісним хірургічним підходом і в більшості випадків використовувалися в разі невеликих за розмірами адренальних новоутворень та у пацієнтів із місцеворозповсюдженим раком нирки.

Аналізуючи отримані дані, необхідно відзначити обмеження нашого дослідження, що перш за все містять невелику кількість вивчених випадків адренальних метастазів. Це пояснюється поліпшенням ситуації з діагностикою пухлин нирок, яка спостерігається протягом останніх десяти років і, безсумнівно, пов'язана з широким впровадженням у повсякденну клінічну практику МСКТ. Дещо несподіваними виявилися результати дослідження прогностичного значення різних параметрів ниркової пухлини у плані можливої наявності у пацієнта іпсилатеральних адренальних метастазів. Єдиною ознакою, що мала достовірні статистичні характеристики, було макроскопічне внутрішньовенозне поширення ниркової пухлини. З нашої точки зору, це пояснюється можливістю ретроградного проникнення пухлинних клітин через адренальні вени безпосередньо у тканину надниркової залози. Такі умови легко виникають у разі проростання раку у просвіт лівої ниркової вени з повною блокадою відтоку крові через ліву адренальну вену або при масивних пухлинних тромбах супраадrenalного відділу НПВ з блокадою кровотоку у вені правої надниркової залози. З іншого боку, внутрішньовенозне проникнення

пухлини в більшості випадків призводить до формування нових шляхів відтоку венозної крові з нирки через безліч дрібних вен заочеревинної клітковини, що може бути одним зі шляхів гематогенного метастазування, зокрема в іпсилатеральну надниркову залозу. Тому ми вважаємо іпсилатеральну адреналектомію абсолютно показаною у пацієнтів як із право-, так і з лівобічними пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або НПВ.

Для пацієнтів із синхронними адренальними метастазами НКР характерні великі розміри ниркових пухлин (у середньому $100,9 \pm 47,5$ мм). Ураження верхнього сегмента нирки трапляється лише у 25% пацієнтів, тоді як тотальне заміщення нирки пухлиною виявляється у 33,3% хворих. Середні розміри іпсилатеральних метастазів у надниркові залози становлять $21,8 \pm 11,2$ мм. При презентації у 83,3% спостережень вони є ізольованими. У більшості випадків для НКР з адренальними метастазами характерними є ознаки місцевого поширення.

Прогностичне значення щодо диференціальної діагностики адренальних метастазів та аденом у пацієнтів із НКР продемонстрував тільки один параметр – макроскопічне внутрішньовенозне поширення раку. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами щодо диференціального діагнозу між доброякісною та злоякісною патологією. Іпсилатеральну адреналектомію показано у пацієнтів із внутрішньовенозним поширенням НКР.

Список літератури

1. Robson C. J., Churchill B. M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* 1969. № 101 (3). P. 297–301. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62331-0
2. Skinner D. G., Vermilion C. D., Colvin R. B. The surgical management of renal cell carcinoma // *J. Urol.* 1972. № 107. P. 705–710.
3. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy / S. Siemer et al. // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. P. 2155–2159. doi: 10.1097/01.ju.0000125340.84492.a7
4. Routine adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or upper pole renal tumors when the adrenal gland is radiographically normal / A. Kutikov et al. // *J. Urol.* 2011. Vol. 185 (4). P. 1198–1203. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.090
5. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland / C. J. Weight et al. // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60 (3). P. 458–464. doi: 10.1016/j.eururo.2011.04.022
6. Comparative effectiveness of adrenal sparing radical nephrectomy and non-adrenal sparing radical nephrectomy in clear cell renal cell carcinoma: Observational study of survival outcomes / G. J. Nason et al. // *Can. Urol. Assoc. J.* 2015. Vol. 9 (9–10). P. 583–588. doi: 10.5489/cuaj.2842
7. Identifying tumor-related risk factors for simultaneous adrenalectomy in patients with cT1-cT2 kidney cancer during robotic assisted laparoscopic radical nephrectomy / J. Daza et al. // *Minerva Urol. Nephrol.* 2021. Vol. 73 (1). P. 72–77. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03440-4
8. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma / S. M. Moudouni et al. // *Int. Urol. Nephrol.* 2003. Vol. 35 (2). P. 141–147. doi: 10.1023/b:urol.0000020299.36091.33
9. Should Ipsilateral Solitary Adrenal Involvement in Renal Cell Carcinoma be Staged as M1? / T. Takayama et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 41 (6). P. 792–796. doi: 10.1093/jjco/hyr031
10. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer / C. J. Weight, P. F. Mulders, A. J. Pantuck, R. H. Thompson // *Eur. Urol. Focus.* 2016. Vol. 1 (3). P. 251–257. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005
11. Management of locally advanced renal cell carcinoma / G. Samuel et al. // *AME Med. J.* 2021. Vol. 6. P. 5. doi: http://dx.doi.org/10.21037/amj-20-79

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДРЕНАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

У. БАЛАРАБЕ, Д. В. ЩУКИН, Р. В. СТЕЦИШИН

Изучены клинико-морфологические особенности адренальных метастазов почечно-клеточного рака для идентификации группы больных с высокой вероятностью развития синхронного и метастазов метастазирования. Выявлено, что для таких пациентов характерны большие размеры почечных опухолей. Отмечено, что в большинстве случаев наблюдаются признаки местного распространения. Прогностическое значение в плане дифференциальной диагностики адренальных метастазов и аденом у пациентов с почечно-клеточным раком имеет один параметр – макроскопическое внутривенное распространение рака.

Ключевые слова: адренальные метастазы, почечно-клеточный рак, внутривенное распространение почечно-клеточного рака.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF ADRENAL METASTASES OF RENAL CELL CARCINOMA

U. BALARABE, D. V. SHCHUKIN, R. V. STETSYSHYN

Clinical and morphological features of renal cell carcinoma adrenal metastases were studied to identify a group of patients with a high probability of developing synchronous and metachronous metastasis. It was found that such patients were characterized by large renal tumors. It has been noted that in most cases there were the signs of local distribution. One parameter was of a prognostic value in terms of differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas in patients with renal cell carcinoma, i. e. macroscopic intravenous spread of cancer.

Key words: adrenal metastases, renal cell carcinoma, intravenous spread of renal cell carcinoma.

Надійшла 27.04.2021