**АНОТАЦІЯ**

*Баларабе У.М.* Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021. Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2021.

Представлена робота присвячена підвищенню якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

Для досягнення цієї мети було проведено декілька досліджень різних аспектів адренального метастазування у 118 хворих на нирково-клітинний рак (НКР). У першому дослідженні вивчалася загальна структура іпсилатеральної адренальної патології у 108 пацієнтів, яким одночасно виконували операцію з приводу НКР і хірургічне втручання на іпсилатеральній наднирковій залозі (резекція або адреналектомія). Проаналізовані види патології, яка була присутньою в цих клінічних ситуаціях, а також особливості хірургічних втручань. Надалі, з усієї вивченої вибірки, виокремлені 12 пацієнтів із синхронними адренальними метастазами НКР і 59 хворих - з адренальними аденомами. У порівняльному аспекті проаналізовані їх клініко-морфологічні особливості (за симптоматичною картиною, характеристиками основної ниркової пухлини і візуальними параметрами адренальних вогнищ).

У другій частині роботи оцінювалися онкологічні результати у пацієнтів з НКР та метастазами у надниркову залозу. При цьому порівнювалися показники загальної та вільної від прогресії виживаності у 12 пацієнтів із синхронними іпсилатеральними метастазами, у 4 пацієнтів з синхронними білатеральними метастазами, у 6 пацієнтів з метахронними метастазами і у 59 пацієнтів з адренальними аденомами.

До третьої частини дисертаційного дослідження увійшла порівняльна оцінка результатів органозберігаючої хірургії (ОЗХ) у 8 пацієнтів з адренальними метастазами і у 8 хворих з адренальними аденомами. При цьому емпіричним шляхом була створена оригінальна шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркової залози.

Четверта частина роботи присвячена вивченню клінічних особливостей рідкісних форм адренальних метастазів у 12 хворих (синхронні адренальні метастази (n=4), поширенням адренальних метастазів у венозне русло (n=2) та метахронні контралатеральні метастази (n=6)).

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у хворих на НКР з показаннями до адреналектомії склала 25%. По відношенню до усіх 2084 оперованих пацієнтів з НКР цей показник не перевищував 1,3%. У групі ОЗХ він був значно нижчий - 0,2%, тоді як в групі радикальної нефректомії досягав 2,2%.

Прогностичне значення в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з НКР продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенозне поширення пухлини нирки. Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. Іпсилатеральна адреналектомія показана лише у пацієнтів з пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену

Загальний рівень інтра- і післяопераційних ускладнень при видаленні НКР з об'ємними утвореннями надниркових залоз досягає 19,8% і 16% відповідно. Достовірних відмінностей щодо інтраопераційних ускладнень у підгрупах адренальних метастазів і аденом виявлено не було. При порівнянні цих підгруп відносно післяопераційних ускладнень виявлено їх достовірну перевагу кількості (р<0,021) і тяжкості у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Ці відмінності достовірно відрізнялися при оцінці ускладнень за шкалою Clavien – Dindo ≥ III (р<0,015). Серед вивчених чинників прогнозу післяопераційних ускладнень найважливішими були об'єм інтраопераційної крововтрати >1 л (F=10,189) і розміри ниркової пухлини >10 см (F=5,201).

Медіана загальної виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів НКР була 28,0±0,72 місяців, тоді як медіана виживаності без прогресії пухлини - 16,0±0,56 місяців. При цьому показники 3-річної загальної виживаності та виживаності без прогресії не перевищували 52,4 % і 19,0% відповідно. Об'єктивних відмінностей у виживаності між пацієнтами усіх вивчених підгруп (синхронні іпсилатеральні, синхронні білатеральні та метахронні метастази) не визначено. Найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів мали такі параметри, як розмір пухлини нирки >7 см (F=4,632), об'єм інтраопераційної крововтрати >1 л (F=8,444), наявність пухлини верхнього полюса нирки (F=10,102) і внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення (F=8,444).

Оцінка результатів ОЗХ продемонструвала, що при середніх розмірах адренальних утворень 17,8±6,2 мм периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце тільки у 43,8% пацієнтів, а об'єм залишку надниркової залози після резекції був менше 30% в 37,5% випадків. Ушкодження основної адренальної вени було відзначено в 18,8% спостережень. Післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien - Dindo ≥ III ідентифіковано не було. Медіана загальної виживаності в групі метастазів не перевищувала 20 місяців. У групі аденом надниркових залоз цей показник був на 8,5 місяців довше. Рівень локальних рецидивів у залишку надниркової залози після ОЗХ адренальних метастазів досягав 25%, що свідчить про необхідність ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

Запропонована шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз VSLP дозволяє виділити 4 типи операцій на підставі результатів візуальних досліджень (МДКТ, МРТ).

У пацієнтів із синхронними двобічними метастазами в надниркові залози одномоментний хірургічний підхід є здійснимим і безпечним (середня крововтрата 800±81,6 мл, відсутність ускладнень за шкалою Clavien - Dindo ≥ III). Негативного впливу препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії у хворих за відсутністю обох надниркових залоз виявлено не було. Ми представили два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них, уперше у світовій літературі, описує синхронне внутрішньовенозне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Таким чином, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах НКР в надниркові залози.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що дисертаційна робота містить систематизований і сучасний підхід для вирішення наукового завдання, яке передбачає підвищення якості лікування хворих на нирково-клітинний рак з адренальними метастазами.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання про структуру синхронної іпсилатеральної патології надниркової залози у пацієнтів з НКР. Зокрема, продемонстрована частота злоякісної патології надниркової залози в групах органозбергігаючої хірургії і радикальної нефректомії, а також клініко-морфологічні особливості адренальних метастазів.

Оцінено прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пацієнтів і пухлин у плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у хворих на нирково-клітинний рак.

Проведена порівняльна оцінка параметрів виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів. Продемонстровано прогностичне значення клініко-морфологічних параметрів пухлин і пацієнтів відносно загальної виживаності.

Уперше представлені результати органозбергігаючої хірургії адренальних метастазів НКР, оцінені здійсненність і безпека цього хірургічного підходу. Уперше розроблена шкала оцінки складності адреналзбергігаючої хірургії при пухлинах надниркової залози.

Описані рідкісні форми метастазів у надниркові залози, зокрема у пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням адренальних вогнищ. Продемонстрована можливість таргетної терапії у хворих з адреналопривним станом.

*Практичне значення* отриманих результатів полягає у тому, що вивчення і узагальнення клінічного досвіду лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами дало можливість виокремити оптимальні хірургічні підходи відносно різних форм метастазів у надниркові залози.

Оцінка найбільш інформативних чинників диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом дозволяє більш точну ідентифікацію синхронної злоякісної патології в іпсилатеральній наднирковій залозі. Розроблені статистичні моделі дозволяють прогнозування важких післяопераційних ускладнень і загальної виживаності у хворих з адренальними метастазами НКР. Опис рідкісних форм ізольованих адренальних метастазів НКР, зокрема синхронних двобічних вогнищ, а також їх внутрішньовенозне поширення, поглиблює існуючі клінічні знання в онкоурології та пропонує можливі лікувальні підходи до цієї патології.

Оцінка здійсненності та безпеки адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з НКР дозволяє ретельніший вибір показань до використання даної хірургічного тактики. Розроблена шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії дає можливість прогнозувати успішність певної операції у конкретного пацієнта, а також є об'єктивним інструментом при порівняльному аналізі результатів подібних операцій у різних клінічних центрах.

*Ключові слова:* нирково-клітинний рак, адренальні метастази, адреналзберігаюча хірургія, іпсилатеральна адренальна патологія.

**ABSTRACT**

*Balarabe U. M*. Optimization of treatment of renal cell carcinoma with adrenal metastases. – Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of philosophy in specialty 222 “Medicine”, specialization “Urology”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021. The dissertation will be defended at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis deals with a very acute scientific problem of improving the quality of treatment of renal cell carcinoma with adrenal metastases by developing optimal surgical tactics based on the study of various clinical, morphological, and prognostic parameters of these patients. To achieve this goal, we conducted several studies on various aspects of adrenal metastasis in 118 patients with renal cell carcinoma.

The first study examined the general structure of ipsilateral adrenal pathology in 108 patients who underwent both renal cell carcinoma surgery and ipsilateral adrenal surgery (resection or adrenalectomy). We analyzed the types of pathology which existed in these clinical situations, and the features of surgical interventions. Further, we isolated from the whole number of examined people, 12 patients with synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma and 59 patients with adrenal adenomas. Then we analyzed their clinical and morphological features (according to the symptomatic picture, characteristics of the main renal tumor and visual parameters of the adrenal centers) in the comparative aspect.

The second part of the study evaluated the oncological results in patients with renal cell carcinoma and adrenal metastases. Overall and progression-free survival rates were compared in 12 patients with synchronous ipsilateral metastases, in 4 patients with synchronous bilateral metastases, in 6 patients with metachronous metastases, and in 59 patients with adrenal adenomas.

The third part of the dissertation study included a comparative evaluation of the results of organ sparing surgery in 8 patients with adrenal metastases and in 8 patients with adrenal adenomas. At the same time, an original scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery for adrenal tumors was created empirically.

The fourth part of the work was dedicated for studying the clinical features of rare forms of adrenal metastases in 12 patients (synchronous adrenal metastases, n = 4, the spread of adrenal metastases into the venous bed, n = 2, and metachronous contralateral metastases, n = 6).

The share of synchronous malignant pathology of the ipsilateral adrenal gland in patients with renal cell carcinoma with indications for adrenalectomy was 25%. In relation to all 2084 operated patients with renal cell carcinoma, this figure did not exceed 1.3%. In the organ sparing surgery group it was much lower and was equal to 0.2%, while in the radical nephrectomy group it reached 2.2%.

Prognostic value in terms of differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas in patients with renal cell carcinoma showed only one parameter: intravenous renal tumor. The characteristics of the adrenal formations themselves were not objective prognostic parameters. Ipsilateral adrenalectomy is indicated only in patients with renal tumors spreading to the renal or inferior vena cava.

The overall level of intra- and postoperative complications in the removal of renal cell carcinoma with bulky adrenal glands reached 19.8% and 16%, respectively. There were no significant differences in intraoperative complications in the subgroups of adrenal metastases and adenomas. Comparing these subgroups with respect to postoperative complications revealed a significant advantage in the number (p <0.021) and severity in patients with metastatic adrenal lesions. These differences varied significantly in the assessment of complications on the scale Clavien - Dindo ≥ III (p <0.015). Among the studied factors in the prognosis of postoperative complications, the most important were the volume of intraoperative blood loss > 1 l (F = 10.189) and the size of the renal tumor > 10 cm (F = 5.201).

The median overall survival of patients with various forms of adrenal metastases during renal cell carcinoma was 28.0 ± 0.72 months, while the median survival without tumor progression was 16.0 ± 0.56 months. The indicators of 3-year overall survival and progression-free survival did not exceed 52.4% and 19.0%, respectively. Objective differences in survival between patients of all studied subgroups (synchronous ipsilateral, synchronous bilateral and metachronous metastases) were not defined. The greatest prognostic value for overall survival in patients with various forms of adrenal metastases were such parameters as kidney tumor size > 7 cm (F = 4.632), intraoperative blood loss > 1 l (F = 8.444), the presence of a tumor of the upper pole of the kidney (F = 10.102), and intravenous spread of renal neoplasm (F = 8.444).

Evaluation of organ sparing surgery results showed that with an average size of adrenal formations of 17.8 ± 6.2 mm, peripheral localization of the tumor in the adrenal gland occurred in only 43.8% of patients, and the volume of adrenal remnant after resection was less than 30% in 37.5% of cases. Damage to the main adrenal vein was noted in 18.8% of cases. No postoperative complications of Clavien - Dindo ≥ III gradation were identified. The median overall survival in the metastasis group did not exceed 20 months. In the group of adrenal adenomas, this figure was 8.5 months longer. The level of local recurrences in the rest of the adrenal gland after organ sparing surgery of adrenal metastases reached 25%, which indicates the need for careful selection of indications for this surgical approach.

The proposed scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery of adrenal tumors VSLP allows to identify 4 types of operations based on the results of visual examinations (multi-spiral or multislice computed tomography, magnetic resonance imaging).

In patients with synchronous bilateral metastases to the adrenal glands, a one-step surgical approach is feasible and safe (average blood loss 800 ± 81.6 ml, no complications of gradation according to Clavien - Dindo ≥ III). There was no negative effect of targeted therapy drugs on the results of hormone replacement therapy in patients with the absence of both adrenal glands. We presented two rare clinical observations of intravenous spread of adrenal metastases of renal cell carcinoma. One of them describes the synchronous intravenous spread of bilateral adrenal metastases of renal cell carcinoma, which is presented in the world medical literature for the first time. Thus, it is necessary to take into account the possibility of the existence of tumor venous blood clots in metastases of renal cell carcinoma to the adrenal glands.

The scientific novelty of the obtained results is that the thesis contains a systematic and modern approach to solving the scientific problem, which involves improving the quality of treatment of patients with renal cell carcinoma with adrenal metastases.

The obtained results of the scientific research allowed to supplement the clinical knowledge about the structure of synchronous ipsilateral pathology of the adrenal gland in patients with renal cell carcinoma. In particular, the frequency of malignant pathology of the adrenal gland in the groups of organ sparing surgery and radical nephrectomy, as well as clinical and morphological features of adrenal metastases were demonstrated.

The prognostic value of various clinical and morphological parameters of patients and tumors in terms of differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas in patients with renal cell carcinoma was estimated.

We conducted a comparative assessment of survival parameters in patients with different forms of adrenal metastases. The prognostic value of clinical and morphological parameters of tumors and patients in relation to overall survival was demonstrated.

For the first time the results of organ sparing surgery of adrenal metastases of renal cell carcinoma have been presented, the feasibility and safety of this surgical approach have been estimated. For the first time, a scale to assess the complexity of adrenal surgery in adrenal tumors has been developed.

Rare forms of metastases to the adrenal glands were described, in particular in patients with intravenous adrenal foci. The possibility of targeted therapy in patients with adrenal advancing condition was demonstrated.

*The practical significance* of the obtained results is that the study and generalization of clinical experience in the treatment of renal cell carcinoma with adrenal metastases allowed to identify optimal surgical approaches for various forms of metastases to the adrenal glands.

Evaluation of the most informative factors in the differential diagnosis of adrenal metastases and adenomas allows more accurate identification of synchronous malignancy in the ipsilateral adrenal gland. The developed statistical models allow predicting severe postoperative complications and overall survival in patients with adrenal metastases of renal cell carcinoma. The description of rare forms of isolated adrenal metastases of renal cell carcinoma, in particular synchronous bilateral foci, as well as their intravenous distribution, deepens the existing clinical knowledge in oncological urology and suggests possible therapeutic approaches to this pathology.

Evaluation of the feasibility and safety of adrenal sparing surgery in patients with renal cell carcinoma allows a more careful choice of indications for the use of this surgical tactics. The developed scale for assessing the complexity of adrenal sparing surgery let us predict the success of a particular operation in a particular patient, and is also an objective tool for comparative analysis of the results of such operations in different clinical centers.

*Key words:* renal cell carcinoma, adrenal metastases, adrenal sparing surgery, ipsilateral adrenal pathology.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

***Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

1. Shchukin D. V., Lesovoy V.N., Balarabe U. M., Khareba G.G., Antonian I.М., Kopytsya M.P., Harahatyi A. I., Shus A. V. Adrenal metastases of renal cell carcinoma with intravenous tumor thrombi of the inferior vena cava (two case reports with literature review). *Проблеми ендокринної патології.* 2020; 3: 126-135. *(Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*
2. Баларабе У., Щукин Д.В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6(2): 58–65. *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела та підготовлено текст статті).*
3. Щукин Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесовая А. В. Резекция надпочечников в лечении адренальных метастазов и аденом у пациентов с почечно - клеточным раком. *Вісник морської медицини*. 2021; 3(92): 66-74. (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*
4. Баларабе У., Лесовая А. В. Анализ ипсилатеральной адренальной патологии у пациентов с почечно-клеточным раком. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6; 4(32): 70-77. (*Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
5. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В. Клинико-морфологические особенности адренальных метастазов почечно-клеточного рака. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (4):108:50-56. (*Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*

***Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації***

1. Баларабе У, Щукин Д. В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р. 2020; 24(3):242-243.
2. Баларабе Умар Мохаммед Актуальные вопросы адренального метастазирования почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. online наук.-практ. конференції. м. Харків 9-10 вересня, 2020; 34-37.
3. Баларабе У.М Структура адренальної патології у пацієнтів з нирковоклітинним раком. “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” Мат. ІІ Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру. м. Харків 18 лютого 2020; 12-13.
4. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В., Лесовая А.В. Анализ клинико-морфологических особенностей адренальных метастазов почечно-клеточного рака**.** «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. м. Харків, 2021; 35-40.
5. Баларабе У., Щукин Д.В., Лесовая А.В. Лечение синхронных билатеральных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2021; 40-43.
6. Щукин Д.В., Баларабе У, Лесовая А.В., Хареба Г.Г., Стецишин Р.В. Резекция надпочечников в лечении объемных адренальных образований у пациентов с почечно-клеточным раком. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р. 2021; 25(3):233-235.