

Uroš Tršan¹, Barbara Perić²

Kirurška odstranitev solitarnih zasevkov nadledvične žleze – sistematični pregled literature

Surgical Removal of Solitary Metastasis of the Adrenal Gland – A Systematic Review of Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zasevki nadledvične žleze, kirurška odstranitev nadledvične žleze, indikacije za varno odstranitev nadledvične žleze, laparoskopski pristop, tarčno zdravljenje

Solitarnе zasevke raka v nadledvični žlezi odkrijemo pri tretjini ali več bolnikov z rakom in so pogosto znak sistemsko napredovale bolezni. Najpogosteje so to zasevki pljučnega raka, raka ledvice, debelega črevesa, dojke in melanoma. Sodobno sistemsko zdravljenje pogosto omogoča učinkovito zdravljenje bolnikov s solitarnim zasevkom nadledvične žleze, v izbranih primerih pa lahko preživetje učinkovito podaljšamo tudi s kirurško odstranitvijo žleze. Zaradi majhnega števila bolnikov s solitarnimi zasevki v nadledvični žlezi in heterogenosti raziskav je indikacije za varen, učinkovit in v zdravljenje časovno pravilno umeščen kirurški poseg težko oblikovati. S pregledom sodobne literature, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze smo skušali oblikovati priporočila in opredeliti morebitne pomanjkljivosti področja.

ABSTRACT

KEY WORDS: metastases of the adrenal gland, surgical removal of the adrenal gland, indications for safe removal of the adrenal gland, laparoscopic approach, targeted treatment

Adrenal metastasizes are found in a third or more of cancer patients and are often a sign of systemically advanced disease. Most often, these originate from lung, kidney, colon, melanoma, and breast cancer. Modern systemic treatment often enables effective treatment of patients with adrenal tumors, and in selected cases, survival can be effectively extended by surgical removal of the gland. Due to the small number of patients with tumors in the adrenal gland and the heterogeneity of research, it is difficult to formulate indications for a safe, effective, and timely surgical intervention. By reviewing the modern literature on the surgical removal of solitary adrenal tumors, we tried to formulate recommendations and define potential shortcomings in the field.

¹ Uroš Tršan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; trsan.uros@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zasevki v nadledvični žlezi se pojavljajo pri številnih bolnikih z rakom različnih primarnih histologij in so pogosta naključna obdukcijska najdba. Kar v tretjini obdukcijskih v nadledvični žlezi naključno odkrijejo prisotnost zasevkov različnih rakov (1–3). V žlezo najpogosteje zasevajo pljučni rak, rak ledvic, rak debelega črevesa, rak dojke in melanom. V raziskavi so Moreno in sodelavci v vzorcu 317 bolnikov po kirurški odstranitvi nadledvične žleze zabeležili največ zasevkov nedrobnoceličnega pljučnega raka (46,7 %), raka debelega črevesja (13,6 %) in raka ledvic (11,7 %) ter nekoliko manj zasevkov raka dojke (3,5 %) in melanoma (3,5 %). Preostalih 21,1 % je bilo rakov druge etiologije (4). Običajno najdba zasevka v nadledvični žlezi nakazuje razsejano maligno bolezen, zato je zaradi slabe prognoze večinoma indicirano zgolj paliativno in podporno zdravljenje. V izbranih primerih je ob solitarnem zasevku nadledvične žleze, ki je v današnjih časih zaradi boljšega radiološkega slikanja, obravnave osnovne maligne bolezni in nadzora čedalje pogostejša najdba, smotno razmišljati o kirurški odstranitvi nadledvične žleze.

Za zdaj zaradi majhnega števila opisanih primerov solitarnih zasevkov nadledvične žleze in heterogenosti raziskav indikacije za varno kirurško odstranitev nadledvične žleze niso jasne (1). Namen tega dela je predstaviti pregled literature, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze, na podlagi rezultatov oblikovati priporočila in opredeliti morebitne pomanjkljivosti področja.

METODOLOGIJA

Pregled literature smo opravili s pomočjo baze PubMed. Uporabili smo iskalni gesli »adrenalectomy« in »metastasis« in članke, objavljene med 2003 in 2023. Iskalnemu nizu je ustrezal 101 članek. Kot vključitvena kriterija smo vzeli vsaj 10 vključenih bolnikov v raziskavo in obravnavanje izključno

zasevkov v nadledvični žlezi brez primarnih rakov nadledvične žleze.

Izmed najdenih smo izključili 90 članov; od tega je bilo 25 takih, ki je imelo vključenih premalo bolnikov, 39 jih je bilo izključenih, ker so obravnavali tudi primarne malignosti nadledvične žleze, v 13 primerih kirurške odstranitve nadledvičnice niso obravnavali kot posamezno spremljivko, 11 je bilo sistematskih pregledov, dva članka pa sta predstavljala robotsko metodo. Kriterijema je ustrezalo 11 raziskav (tabela 1).

REZULTATI

V pregled literature smo vključili 11 raziskav, od tega je bilo devet retrospektivnih in dve prospektivni. Tri raziskave (Tanvetyanon in sodelavci, Krumeich in sodelavci, Moreno in sodelavci) so vključevale bolnike iz različnih medicinskih centrov, ostalih osem pa je imelo bolnike iz enega samega centra. Tri raziskave so obravnavale nadledvične zasevke samo enega tipa primarnega raka, medtem ko so preostale obravnavale različne etiologije zasevkov. Vse raziskave razen ena so beležile, kakšen tip kirurškega posega je bil opravljen. V tabeli 1 je predstavljen delež laparoskopskih pristopov. Celokupno preživetje so opazovale vse raziskave. Povprečen čas do pojava zasevkov je obravnavalo osem raziskav, sinhron pojav zasevkov pa beležilo sedem raziskav in ena raziskava, ki je vključevala zgolj bolnike z metahronim nastankom zasevkov. Obravnavali smo tudi delež bolnikov, ki so imeli izolirane zasevke v nadledvični žlezi. Te je obravnavalo sedem raziskav. Podatki so predstavljeni v tabeli 1.

Potek in zaplete kirurških posegov raziskave navajajo zelo različno. Tako Drake in sodelavci v 30-dnevnem obdobju po kirurškem posegu niso zabeležili smrti, imeli pa so šest zabeleženih zapletov. Podrobno so potek kirurških posegov zabeležili Piédrola in sodelavci; povprečen kirurški poseg je trajal 150 minut (razpon od 90 do 206 minut),

Tabela 1. Pregled lastnosti raziskav, ki so bile vključene v raziskavo. IZ – interval zaupanja (1–11).

Raziskava (leto objave)	Tip raziskave	Število bolnikov	Število obravnavanih vrst raka	% laparoskopskega pristopa	Preživetje	Povprečen čas do pojava zasevkov	Delež sinhronih odkritij (%)	Zgolj izoliran zasevek v nadledvižnici (%)
Zerweck in sod. (2012) (5)	retrospektivna	65	več	50	5-letno preživetje 48 % (95 % IZ = 30–58 %)	/	27	66
Howell in sod. (2013) (1)	retrospektivna	62	več	66	5-letno preživetje 31 %	22 mesecev	18	85
Zheng in sod. (2012) (9)	retrospektivna	47	več	21	srednje preživetje 29,7 meseca (95 % IZ = 29,5–38,9)	/	13	/
Zippel in sod. (2020) (11)	retrospektivna	15	ena	100	med pregledom po v povprečju 24 mesecih po operaciji 67 % živih	26 mesecev	/	/
Tanvetyanon in sod. (2008) (8)	retrospektivna	114	ena	40	5-letno preživetje 25 %	9 mesecev (IZ 7–36) za sinhrone in 11 mesecev za metahrone	42	100
Vazquez in sod. (2012) (2)	retrospektivna	166	več	17	5-letno preživetje 31 %	1,3 leta	/	36
Krumeich in sod. (2022) (7)	retrospektivna	122	ena	/	5-letno preživetje 35,2 %	11 mesecev	/	/
Piédrola in sod. (2010) (10)	retrospektivna	12	več	100	2-letno preživetje 55,6 %	/	vse metahrone	25
Drake in sod. (2019) (3)	prospektivna	62	več	95	5-letno preživetje 37 % (95 % IZ = 24–50)	2,5 leta	27	37
Moreno in sod. (2013) (4)	retrospektivna	317	več	46	29 mesecev (95 % IZ = 24,7–33,3)	18,5 meseca	23	/
Russo in sod. (2019) (6)	prospektivna	174	več	41	5-letno preživetje 40 %	9,5 meseca	36	52

bolniki so v povprečju izgubili 60 ml krvi (razpon od 15 do 150 ml), kirurški zapleti so se pojavili pri 3 % bolnikov. Podoben čas posega so zabeležili tudi Zippel in sodelavci (130 min). Howell in sodelavci so zabeležili smrt kot posledico kirurškega posega nadledvične žleze v 3 % primerov, enak odstotek so zabeležili tudi Moreno in sodelavci, medtem ko so Zerrweck in sodelavci smrt zaznali v 9 %. Ostale raziskave podatkov o poteku in zapletih kirurških posegov niso predstavile.

RAZPRAVA

Pregled literature zadnjih 20 let, namenjene kirurški odstranitvi solitarnih zasevkov nadledvične žleze, je pokazal, da je pri skrbno izbranih bolnikih kirurška odstranitev smiselna in varna. V nadledvično žlezo najpogosteje zasevajo pljučni rak, melanom, rak ledvičnih celic, rak debelega črevesja, sarkomi in rak sečnega mehurja. Raziskave kažejo, da je srednje preživetje pri vseh oblikah maligne bolezni, ki je zasevala v nadledvično žlezo, višje po kirurški odstranitvi zasevka nadledvične žleze, kot če tega kirurškega posega ne bi opravili. Najbolj raziskana tipa teh bolezni sta pljučni in ledvični rak (1, 7).

Načrtovanje vsakega kirurškega posega zahteva razmislek, kaj lahko s posegom dosežemo in kakšni so možni zapleti. Glavni cilj kirurške odstranitve zasevka v nadledvični žlezi pri maligni bolezni je podaljšanje preživetja posameznika, zato je smiselnost posega odvisna od možnega podaljšanja preživetja. Howell in sodelavci so pokazali 5-letno preživetje po odstranitvi nadledvične žleze v 31 % oz. srednje preživetje 30 mesecev, kar je dlje, kot bi pričakovali pri posameznikih brez kirurškega posega (okoli 12 mesecev, odvisno od tipa rakavega obolenja). V raziskavo je bil vključen visok delež bolnikov s pljučnim rakom (41 %) (1). Podobne rezultate navajajo raziskovalci iz Francije v raziskavi, ki je pokazala 45-% 5-letno preživetje oz. srednje preživetje 48 mesecev pri 65 vključenih bol-

nikih. Boljše preživetje, prikazano v raziskavi, lahko pripišemo večjemu deležu raka ledvičnih celic, ki ima za razliko od pljučnih rakov statistično značilno boljše preživetje (5). Na podlagi raziskav so določili nekaj kliničnih spremenljivk, ki podpirajo odstranitev nadledvične žleze. Slabše preživetje po posegu so namreč zasledili pri bolnikih, katerih primarna maligna bolezen je bil pljučni rak, zasevki, prisotni ob odkritju primarne bolezni (t. i. sinhroni zasevki), in interval brez bolezni (angl. *disease-free interval*, DFI) krajši od 12 mesecev (1–3, 6).

Nadledvična žleza je pogosto mesto zasevanja nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki je bolj agresiven od drugih rakov, ki zasevajo v žlezo. Bistveno nižje 5-letno preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je zato pričakovano (1, 3). V svoji raziskavi so Howell in sodelavci navedli, da je bilo srednje preživetje po kirurškem posegu ob nedrobnoceličnem pljučnem raku 17 mesecev, 5-letno preživetje pa 27-%. Srednje preživetje ljudi s primarnim rakom izven pljuč je bilo 47 mesecev, 5-letno preživetje pa 38-%, kar je statistično značilno boljše kot pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (vrednost $p = 0,033$) (1).

Kljub vsemu pa je tudi pri zasevku pljučnega raka v nadledvični žlezi smiselno pomisliti na kirurško odstranitev žleze. Vazquez in sodelavci so v svoji raziskavi pregledali podatke svojih bolnikov z razsejano boleznijo, ki so jim med letoma 1992 in 2010 odstranili nadledvično žlezo (skupaj 166 bolnikov), in jih primerjali z bolniki iz baze podatkov National Institute of Health Surveillance Epidemiology and End Results z enako osnovno boleznijo, pri katerih odstranitev zasevkov nadledvične žleze ni bila opravljena. Primerjali so preživetje po enem, dveh in treh letih po odstranitvi zasevka pljučnega raka v nadledvični žlezi. Rezultati so pokazali, da je preživetje bolnikov po opravljenem posegu bistveno višje od preživetja bolnikov brez posega. Celokupno preživetje po treh letih

je bilo 52-% pri bolnikih po posegu in 25-% pri bolnikih brez posega (2).

Kljub zanimivim rezultatom so zaključki opravljenih raziskav s pomočjo podatkov o bolnikih s pljučnim rakom neenotni. Ena od možnih razlag neenotnih rezultatov temelji na različnih poteh zasevanja pljučnega raka; zasevanje po limfatičnem drenažnem sistemu med pljuči in retroperitonejem naj bi predstavljalo manj agresivno obliko regionalnega razsoja, medtem ko naj bi bila prisotnost kontralateralnega zasevka v nadledvični žlezi posledica hematogenega razsoja, ki je agresivnejša oblika, in tako razlog za slabše preživetje (1). V času napredujoče molekularnogenetske opredelitve afinitete tumorskih celic do posameznih predilekcijskih mest (in organov) ter vloge imunskega sistema pri nastanku zasevkov tovrstna razlaga verjetno nima večjega pomena.

Vazquez in sodelavci so raziskali tudi preživetje posameznikov, katerih osnovna maligna bolezen je bil rak ledvic. Ugotovili so, da je tu preživetje boljše kot pri pljučnem raku; po treh letih je preživel 72 % bolnikov po kirurškem posegu. Prav tako so tudi pri tej bolezni ugotovili, da je kirurška odstranitev zasevkov nadledvične žleze statistično značilno izboljšala preživetje posameznikov, saj je bilo 3-letno preživetje brez kirurškega posega 27-% (2).

Kot je bilo mogoče pričakovati, se je čas pojava zasevkov izkazal za negativen napovedni dejavnik. Prisotnost sinhronih zasevkov v nadledvični žlezi (odkritih sočasno z osnovno boleznijo) napoveduje bistveno krajše preživetje kot pojav zasevkov več kot šest mesecev po odkritju primarnega tumorja (t. i. metahroni zasevki). Sinhroni zasevki namreč kažejo na višjo mero agresivnosti primarnega tumorja in hitrejši potek bolezni ter zgodnejše razsejanje (1, 6).

Dolžino DFI metahronih lezij uporabljamo kot mero agresivnosti primarne lezije. Običajno je opredeljen kot interval med primarno diagnozo in zaznavo nad-

ledvičnega zasevka ne glede na druge zasevke. Daljši kot je interval, manj agresivno je primarno maligno obolenje, indikacija za odstranitev nadledvične žleze pa je bolj utemeljena. Žal pa so raziskave še neenotne glede opredelitve DFI. Do nasprotnih rezultatov prihaja predvsem zaradi neenotno uporabljene *cut-off* vrednosti dolžine DFI. Howell in sodelavci so ugotovili, da so bolniki z DFI, večjim ali enakim 12 mesecev, imeli statistično značilno daljše srednje preživetje kot tisti z DFI, manjšim od 12 mesecev (srednje preživetje 41 mesecev z večjim DFI in 13 mesecev z manjšim DFI od 12 mesecev) (1).

Tanvetyanon in sodelavci so opazovali izid kirurške odstranitve izoliranih sinhronih in metahronih zasevkov nadledvične žleze pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in prav tako ugotovili daljše preživetje po opravljeni kirurški odstranitvi zasevkov posameznikov z metahronimi zasevki. Bolniki z metahronimi zasevki so imeli namreč srednje preživetje 2,5 leta, medtem ko so imeli tisti s sinhronimi zasevki srednje preživetje po kirurškem posegu 1 leto. Kljub slabši prognozi sinhronih zasevkov pa so beležili 25-% 5-letno preživetje, kar je podobno oz. celo boljše kot preživetje bolnikov s paliativno kemoterapijo (8).

Zanimivo pa je, da za razliko od časa pojava zasevkov količina drugih zasevkov nima tolikšnega vpliva na prognozo bolezni. Howell in sodelavci so namreč ugotovili, da ni statistično značilnih razlik v preživetju po odstranitvi nadledvične žleze pri bolnikih z izoliranim zasevkom in pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo, ki imajo dobro urejene in nadzorovane ostale zasevke. Podobne najdbe so dobili tudi Zerrweck in sodelavci, ki so ugotovili, da so imeli bolniki z nadzorovanim oligometastatskim rakom ledvičnih celic, ki je bil reseciran sočasno ali pred kirurško odstranitvijo zasevkov nadledvične žleze, primerljivo preživetje tistim z odstranjenimi izoliranimi nadledvičnimi zasevki (1, 5).

Ustrezno izveden laparoskopski poseg nudi enake ali celo boljše rezultate kot odprta resekcija, saj manjša obseg poškodbe tkiv in povzročiti manjši stres, kar je posebno pomembno za posameznike z razsejano boleznijo. Skrajša se tudi čas bolnišnične oskrbe in pospeši rehabilitacija. Do sedaj je bil laparoskopski pristop zlati standard zgolj za kirurške odstranitve benignih tvorbo nadledvične žleze, kdaj je tovrsten pristop smiselni pri malignih obolenjih, pa še ni jasno dokazano (9, 10). Zheng in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da je bil laparoskopski poseg sicer koristen, vendar ni povečal preživetja v primerjavi z odprto resekcijo.

Tudi laparoskopski pristop je lahko precej zahteven in odvisen od kirurgove spretnosti. Posegi lahko trajajo dlje in so povezani z večjo izgubo krvi, kar vodi v nadaljevanje posega na klasičen, odprt način (9). Pogostost prehoda na odprt kirurški pristop so beležili Drake in sodelavci. Od 62 laparoskopskih pričetkov posegov so zaradi zapletov le v dveh primerih postopek spremenili v odprt kirurški pristop (3).

Piedrola in sodelavci so v svoji raziskavi beležili 10 laparoskopskih posegov, v povprečju so posegi trajali 150 min (razpon od 90 do 206 min), bolniki so izgubili povprečno 60 ml krvi (razpon od 15 do 150 ml) in ostali po posegu v povprečju tri dni (razpon od 3 do 5 dni) v bolnišnici. Pri vseh so dosegli uspešne odstranitve brez pozitivnih robov in zaključili, da je laparoskopska metoda varna metoda in primerljiva z odprtim kirurškim pristopom (10).

V zadnjih letih se razvija tudi robotska odstranitev nadledvične žleze, ki pa se še ne uporablja rutinsko (9).

Nove možnosti zdravljenja nekaterih primarnih tumorjev, ki zasevajo v nadledvično žlezo, so v zadnjih letih bistveno izboljšale celokupno 5-letno preživetje bolnikov. Primer takega zdravljenja je razvoj imunoterapije in tarčne terapije (zaviralci kinaze hitro pospešenega fibrosarkoma

(angl. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma kinase*, BRAF) in zaviralci z mitogenom aktivirane protein kinaze, ki aktivira z zunajceličnim signalom uravnava kinazo (angl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, MEK)) zasevkov kožnega melanoma (KM). KM je zanimiv zaradi razvoja odpornosti na zdravlila. Vsak zasevek KM ima namreč lahko drugačen odgovor na imunoterapijo, ki je odvisen od lokacije zasevka, tumorskega antigenskega bremena in bremena mutacij. Zanimivo je, da so predvsem zasevki KM v nadledvični žlezi zaradi neznanih razlogov pogosto neodzivni na sistemsko zdravljenje in delujejo kot področje, ki je razmeroma zaščiteno pred sistemsko terapijo. Kirurško zdravljenje tako ostaja pogosto edina učinkovita metoda zdravljenja. Pričakovati je mogoče, da bo v prihodnosti zaradi izboljšanja celokupnega preživetja bolnikov z zasevki KM ob napredovali sistemski terapiji kirurško zdravljenje celo pogostejše indicirano (11).

Zippel in sodelavci so opisali minimalno invazivno kirurško zdravljenje bolnikov po imunoterapiji in zdravljenju z zaviralci kinaze B-Raf in MEK ter ugotovili, da je kirurški poseg varen in povezan z izboljšanim srednjeročnim preživetjem bolnikov v primerjavi z bolniki brez kirurškega zdravljenja. Zanimivo je, da so kar pri petini bolnikov v povprečju po 20 mesecih sledenja po posegu (razpon od 19 do 22 mesecev), odkrili kontralateralno ponovitev bolezni v nadledvični žlezi. To še dodatno podpira hipotezo o nadledvični žlezi kot predilekcijskem mestu zasevanja KM in hkrati mestu, ki je na sistemsko zdravljenje rezistentno (11).

Rezultati dosedanjih raziskav odstranitve nadledvične žleze zaradi solitarnih zasevkov raka so sicer spodbudni, vendar imajo raziskave številne omejitve. Poglavitna omejitev je pristranskost izbora bolnikov (t. i. *selection bias*). Bolniki, ki jim je predlagano kirurško zdravljenje, so namreč obi-

čajno v dobri telesni pripravljenosti in imajo ugodne lastnosti osnovne bolezni. Izsledki raziskav, ki kažejo, da kirurška odstranitev zasevkov nadledvične žleze podaljša preživetje, so tako lahko zgolj posledica selektivnega izbora tistih bolnikov, ki imajo že v osnovi daljše pričakovano preživetje. Dodatna omejitev je tudi majhno število vključenih bolnikov v večini raziskav in heterogenost skupin glede na osnovno diagnozo maligne bolezni. Ker so zasevki v nadledvični žlezi redek pojav, v prihodnje ne moremo pričakovati kakovostnejših prospektivnih raziskav, namenjenih vplivu kirurškega posega na preživetje bolnikov.

Omeniti velja tudi omejitve naše raziskave; iskali smo namreč zgolj po eni bazi člankov, se omejili na članke, ki so objavljeni v angleščini oz. imajo dostopno angleško različico. Omenimo lahko tudi heterogenost raziskav in izbor posameznih vzorcev bolnikov. Zavedati pa se moramo tudi pristranskosti objav raziskav. Revijam je namreč

običajno bolj v interesu objaviti rezultate raziskav, ki statistično značilno pokažejo nova spoznanja, in ne raziskav, ki tega ne uspejo dokazati, pa čeprav so tudi ta pomembna za klinično uporabo.

ZAKLJUČKI

Na podlagi pregleda literature je mogoče sklepati, da je kirurška odstranitev nadledvične žleze smiselna, vendar pri skrbno izbranih bolnikih. To so posamezniki s posameznim zasevkom nadledvične žleze in možnostjo popolne odstranitve, sam histološki tip osnovne maligne bolezni vpliva na prognozo bolezni, vendar raziskave kažejo, da je kirurški poseg smiseln ne glede na tip raka. Preživetje je daljše po pojavu metahronih zasevkov kot po sinhronih. Poseg je smiseln predvsem, če je interval do ponovitve bolezni daljši od 12 mesecev in je osnovna bolezen dobro vodena. Na podlagi raziskav ni mogoče trditi, da predstavlja laparoskopski pristop prednost pred odprtim.

LITERATURA

1. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (11): 3491–6.
2. Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. 2012; 36 (6), 1400–5.
3. Drake FT, Beninato T, Xiong MX, et al. Laparoscopic adrenalectomy for metastatic disease: Retrospective cohort with long-term, comprehensive follow-up. *Surgery*. 2019; 165 (5): 958–64.
4. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013; 154 (6): 1215–22.
5. Zerrweck C, Caiazzo R, Clerquin B, et al. Renal origin and size are independent predictors of survival after surgery for adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (11): 3621–6.
6. Russo AE, Untch BR, Kris MG, et al. Adrenal metastasectomy in the presence and absence of extraadrenal metastatic disease. *Ann Surg*. 2019; 270 (2): 373–7.
7. Krumeich LN, Roses RE, Kuo LE, et al. Survival after adrenalectomy for metastatic lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (4): 2571–9.
8. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (7): 1142–7.
9. Zheng QY, Zhang GH, Zhang Y, et al. Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases. *Oncol Lett*. 2012; 3 (4): 917–20.
10. Pascual Piédrola JI, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, et al. Laparoscopic adrenalectomy for metachronous metastasis. Experience in 12 cases. *Actas Urol Esp*. 2010; 34 (2): 201–5.
11. Zippel D, Yalon T, Nevo Y, et al. The non-responding adrenal metastasis in melanoma: The case for minimally invasive adrenalectomy in the age of modern therapies. *Am J Surg*. 2020; 220 (2): 349–53.

Prispelo 19. 7. 2023