

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии

М.Н. Тилляшайхов



2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С74– злокачественные новообразования надпочечника, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики рака коры надпочечника в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии злокачественные новообразования надпочечника предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

- Международная классификация болезни- **Коды МКБ-10/11:**

МКБ-10:	
Код	Название
C74	– Злокачественное новообразование надпочечника
C74.0	– Злокачественное новообразование коры надпочечника
C74.1	– Злокачественное новообразование мозгового слоя надпочечника
C74.9	– Злокачественное новообразование надпочечника неуточненной части

Скачать (ссылка с МКБ): [МКБ 10 - Злокачественное новообразование надпочечника \(C74\)](#)

МКБ - 11:	
Код	Название
2D11	– Злокачественное новообразование надпочечника
2D11.0	– Аденокарцинома надпочечника
2D11.1	– Злокачественная феохромоцитома надпочечника
2D11.2	– Нейробластома надпочечника
2D11.Y	– Другие уточненные злокачественные новообразования надпочечников
2D11.Z	– Злокачественные новообразования надпочечников, неуточненные

Скачать (ссылка с МКБ): <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1766185236>

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025/2030 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Абборбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии Ташкентской Медицинской Академии;
8. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
9. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
10. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – профессор д.м.н., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии РУз (РСНПМЦОиР РУз).
2. Бойко Елена Владимировна – д.м.н., руководитель онкоурологического отделения РСНПМЦОиР МЗ РУз;

3. Хасанов Шерали Тоштемирович – к.м.н., заведующий онкоурологического отделения РСНПМЦОиР МЗ РУз;
4. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
5. Юсупов Шерали Хасанович – к.м.н. Заведующий отделения урологии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР МЗ РУз.

- Рецензенты:

Из республики:

Рахимов Нодир Махамматкулович – д.м.н. директор межрегионального хосписа Самаркандской области.

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И., начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер№).

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Онкоурологи;
- Урологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Врачи - эндокринологи;
- Радиотерапевты,
- Генетики;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Таблица 1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшировка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	Слабая рекомендация: отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»	4
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА».....	64
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА».....	100
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АГ	– артериальная гипертензия
АКР	– рак коры надпочечника (син.: аденокортикальный рак)
АКТГ	– аденокортикотропный гормон
АЛТ	– аланин-аминотрансфераза
АРС	– альдостерон-рениновое соотношение
ВМК	- ванилилминдальная кислота
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	– гамма-глутамил-транспептидаза
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые стероиды
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
КУ	– контрастное усиление
МКБ-10	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МЭН	– синдром множественных эндокринных неоплазий
НПВ	– нижняя полая вена
ОБП	– органы брюшной полости
ОГК	– органы грудной клетки
ПГА	– первичный гиперальдостеронизм
СИК	– синдром Иценко-Кушинга
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФХЦ	– феохромоцитома
¹⁸ФДГ- ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸ -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией

AJCC	– Американский объединенный комитет по раку
ENSAT	– Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumors)
HU	– (единицы Хаунсфилда) - денситометрические показатели при проведении КТ
RECIST	– Критерии ответа солидных опухолей на терапию (Response evaluation criteria in solid tumors)
SUV	– (standartised uptake value) - накопительный критерий при ¹⁸ ФДГ-ПЭТ/КТ
TNM	– Международная классификация стадий злокачественных новообразований (аббревиатура от Tumor, Nodus, Metastasis)
UICC	– Международный союз по борьбе с раком (Union for International Cancer Control)

2. Основная часть

- Введение

Инциденталома (incidental — внезапный, случайный) надпочечника (НП) — это образование надпочечника(-ов) (ОНП), выявленное при визуализирующем обследовании не по поводу патологии НП, а в связи с другими причинами [DOI:[10.4158/DSCR-2018-0565](https://doi.org/10.4158/DSCR-2018-0565)] [36] .

ОНП могут оказаться как гормонально-неактивными (около 70%), так и гормонально-активными, могут исходить из различных зон НП или иметь не специфическую органную принадлежность, иметь доброкачественную или злокачественную природу. В каждом случае выявления ОНП должна рассматриваться вероятность наличия его гормональной активности и злокачественного потенциала. при ОНП необходимо дифференцировать следующие морфологические варианты заболеваний:

- Адrenокортикальные образования: рак, аденома
- опухоли мозгового вещества надпочечников: феохромоцитомы
- метастазы в надпочечник
- Другие образования: киста, гематома, липома, миелолипома, нейрофиброма, нейробластома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), гемангиома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, тератома, амилоидоз, абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии (туберкулез и т.д.), эхинококкоз, криптококкоз и т.д.

- псевдонадпочечниковые образования (ошибочные заключения о наличии оНп): образования почки, поджелудочной железы, селезенки, желудка, печени, лимфатических узлов, кровеносных сосудов.

Феохромоцитома (ФХЦ) — опухоль, развивающаяся из хромоаффинной ткани мозгового слоя надпочечников) — опухоль из симпатических или парасимпатических ганглиев. Клинические проявления и морфологическая структура опухолей идентичны. Наиболее частым симптомом ФХЦ является повышение уровня артериального давления. Возможно как пароксизмальное течение артериальной гипертензии с развитием симптоадреналовых кризов, так и вариант с постоянной артериальной гипертензией, устойчивой к антигипертензивной терапии. Около 10% ФХЦ протекают бессимптомно [doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>.] [17].

- Общая характеристика нозологии

Деление ФХЦ на доброкачественную и злокачественную, сохранявшееся до 4 пересмотра классификации ВОЗ (2017 г.), стало неактуальным. В настоящее время все ФХЦ считаются по определению злокачественными, поскольку обладают метастатическим потенциалом. В связи с этим ФХЦ разделяют на «метастатические» и «неметастатические» [<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>] [51] . Метастатические ФХЦ могут быть с синхронным метастазированием (метастазы, или вторичные депозиты, появляются одновременно с выявленной первичной опухолью) или с метакронным (метастазы развиваются после удаления первичной опухоли) [doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>] [49] . Термин «метастатическая ФХЦ» не применяется при наличии инвазии опухоли в окружающие органы и ткани, без наличия отдаленных метастазов лимфогенного или гематогенного происхождения. Принято считать, что около 10% ФХЦ обладают метастатическим потенциалом [doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>] [16] . В среднем распространенность ФХЦ с наличием метастазов составляет 15–20% [doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.04.003>] [35]. В большинстве случаев спорадической ФХЦ хирургическое удаление первичной опухоли приводит к полному излечению пациентов [1] . Наиболее распространенным в литературе является мнение, что в случае развития метастатического поражения 5-летняя выживаемость больных не превышает 50% [5, 72] [doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-2>] . Более оптимистичные данные получены в исследовании Namidi О. и соавт. (2017 г.), в котором на крупной выборке пациентов показано, что 5-летняя выживаемость общая и отдельно в группе метастатической ФХЦ намного выше, чем предполагалось ранее, и составляет 85,4 и 88,2% соответственно, а 10-летняя — 72,5 и 77,9% соответственно, что демонстрирует в целом относительно благоприятный прогноз даже при распространенной форме заболевания [38] [doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00992>]. Однако до настоящего времени нередки случаи обнаружения данной патологии лишь при аутопсии [3,4,6,46] [doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01773.x>].

По данным литературы, синхронные метастазы ФХЦ выявляются в 35–50% случаев [61] [doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000330>]. По данным оценки базы пациентов с новообразованиями надпочечников и забрюшинного пространства, прооперированных в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ с 2010 по 2022 гг., метастазы были выявлены лишь у 6 из 285 пациентов (2,1%) с ФХЦ и абдоминальными ПГ. Метастатические депозиты могут выявляться спустя несколько лет после удаления первичной опухоли [61] [doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000330>], в связи с чем Европейское общество эндокринологов рекомендует наблюдать всех больных с ФХЦ в течение 10 лет [56] doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>]. Кроме того, существует рекомендация о пожизненном наблюдении пациентов с высоким риском развития метастатической ФХЦ [56] doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>], однако до настоящего времени отсутствуют надежные способы оценки метастатического потенциала данных опухолей. На протяжении последних двух десятилетий рядом авторов предложены различные предикторные факторы и шкалы для оценки вероятности развития метастатической формы ФХЦ. Факторы риска можно разделить на клинические, морфологические и генетические.

Эпидемиология

Распространенность ФХЦ среди пациентов с гипертензией составляет 0,2-0,6%. ФХЦ может не диагностироваться при жизни. По данным аутопсии ФХЦ выявляется у 0,05-0,1% пациентов. Примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника, обнаруженной во время анатомического вскрытия, диагностировали феохромоцитому. У детей с гипертензией распространенность ФХЦ выше - около 1,7%. По меньшей мере, у трети пациентов с ФХЦ причиной заболевания является наследственная мутация. Известно, что ФХЦ в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода. Распространенность злокачественной феохромоцитомы составляет 10-17%. Злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромоаффинной ткани. При мутациях в гене, кодирующем субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (SDH-B), ФХЦ имеет злокачественный характер более, чем в 40 % наблюдений [68].

Рак коры надпочечника (син.: аденокортикальный рак; АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников, характеризующая, как правило, поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом.

АКР может быть гормонально-активным, являясь, чаще всего, причиной субклинического или манифестного синдрома Кушинга (или смешанных синдромов), или может быть гормонально-неактивной опухолью [60] [DOI: [10.1007/s12022-022-09708-2](https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2)].

- Общая характеристика

Опухоли надпочечников, включая любые доброкачественные и злокачественные новообразования, — частое заболевание, распространенность которого составляет около 3–5 % общей популяции и может достигать 10 % среди пожилых лиц [57] [DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00599-0>].

Ежегодное выявление АКР составляет 0,5–2 случая на 1 миллион населения, в структуре онкологической смертности составляет 0,04–0,2%. На момент постановки диагноза средний возраст пациента составляет 50-60 лет, однако заболевание также встречается у детей. Женщины болеют чаще, соотношение женщины/мужчины составляет 2,5:1 [51] [<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>], DOI: [10.1677/erc.1.01029](https://doi.org/10.1677/erc.1.01029)]. Канцерогенез при АКР обусловлен драйверными мутациями ряда генов и активацией соответствующих сигнальных путей [51] [<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>]. В большинстве случаев эти мутации возникают спонтанно в клетках коры надпочечника, приводя к спорадическим случаям заболевания. Также в основе патогенеза АКР могут лежать герминативные мутации: в этом случае заболевание будет наблюдаться в рамках того или иного наследственного синдрома [9] [doi: [10.17116/patol20198105192](https://doi.org/10.17116/patol20198105192)].

Описано несколько наследственных синдромов, компонентом которых является АКР (Табл. 4). При этих синдромах отмечается низкая фенотипическая пенетрантность АКР, в связи с чем, проследить наследственный характер заболевания анамнестически достаточно сложно [8] [doi: [10.14341/probl201460251-67](https://doi.org/10.14341/probl201460251-67)]. Самым распространенным наследственным синдромом, включающим АКР, является синдром Ли-Фраумени, обнаруживаемый в большинстве случаев АКР в детском возрасте – до 80% всех пациентов; он также является самой частой причиной наследственного АКР во взрослом возрасте – до 5% всех случаев заболевания. Распространенность остальных синдромов, ассоциированных с АКР, составляет от долей процента до 3-4% среди взрослых пациентов с АКР [9] [doi: [10.17116/patol20198105192](https://doi.org/10.17116/patol20198105192)].

Таблица 4. Наследственные синдромы, ассоциированные с АКР [9] [doi: [10.17116/patol20198105192](https://doi.org/10.17116/patol20198105192)].

Синдром	Драйверные гены	Распространенность среди пациентов с АКР
Синдром Ли-Фраумени	TP53	3-5% среди взрослых; 50-80% среди детей
Синдром Линча	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2	3% среди взрослых
МЭН 1 типа	MEN1	1-2% среди взрослых

Семейный аденоматозный полипоз (синдром Гарднера)	APC	менее 1%
Комплекс (синдром) Карнея	PRKAR1A	менее 1%
Синдром Беквита-Видемана	IGF2, H19 в локусе 11p15	менее 1%
Нейрофиброматоз 1 типа	NF1	менее 1%

Генез синдрома Ли-Фраумени связан с инактивирующей мутацией в гене TP53, гене-супрессоре опухолевого роста. Синдром характеризуется развитием сарком мягких тканей, рака молочной железы, новообразований головного мозга, лейкозов и АКР. Он наиболее часто встречается в южных регионах Бразилии, где 0,3% популяции являются носителями герминативной мутации R337H в гене TP53.

В основе патогенеза синдрома Линча лежат герминативные мутации в одном из генов системы репарации ДНК (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), что приводит к развитию рака проксимальных отделов толстой кишки (до 80% случаев синдрома Линча). Помимо колоректального рака и АКР, у пациентов с синдромом Линча повышены риски злокачественных образований других локализаций: рака эндометрия (50-71% случаев синдрома Линча), мочевыводящих путей, яичников, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, а также глиобластом головного мозга и опухолей сальных желез.

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа обусловлен герминативными мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста MEN1. Наиболее распространенным поражением надпочечников, наблюдаемых при синдроме МЭН 1 типа, являются односторонняя или двусторонняя гиперплазия коры и аденомы. Эти поражения встречаются у 45–55% пациентов с МЭН 1 и могут быть гормонально-активными или нефункциональными. Распространенность АКР в рамках синдрома МЭН 1 типа достигает 22%. Другими проявлениями синдрома МЭН 1 типа наиболее часто являются гиперплазия или опухоли околощитовидных желез, приводящие к первичному гиперпаратиреозу, панкреатические нейроэндокринные опухоли, опухоли гипофиза.

АКР также может выявляться в составе синдромов Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), Беквита-Видемана, комплекса Карнея, нейрофиброматоз 1 типа. Доля этих синдромов в структуре АКР, по данным литературы, не превышает 1% [9, 26] [[doi: 10.17116/patol20198105192](https://doi.org/10.17116/patol20198105192)] [[doi: 10.1016/j.mce.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.008)] .

Клиническая классификация [13] (<https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>)

Согласно Международной гистологической (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 5-е издание, 2022 г.), АКР кодируется как 8370/3 [42] (<https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>).

1.1. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Таблица 5. Классификация ВОЗ аденокортикальных опухолей, 2022 г.

Аденокортикальные опухоли	
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	
Аденокортикальная нодулярная болезнь	
Аденокортикальный рак	ICD-O code 8370/3
Аденокортикальная аденома	ICD-O code 8370/0
Морфологические коды приведены в соответствии с Международной классификацией онкологических заболеваний (ICD-O):	
/0 – доброкачественная опухоль,	
/1 – опухоль с неуточненным, пограничным или неопределенным злокачественным потенциалом,	
/2 – carcinoma in situ или интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности (grade 3),	
/3 – злокачественная опухоль.	

Стадирование

Стадирование АКР проводят по классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC)/Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017 г.) и по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников [6, 51] [<https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>, DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].

Клиническое стадирование АКР осуществляется на предоперационном этапе на основании результатов лучевых методов исследования. После проведения хирургического лечения для надлежащего стадирования АКР (pTNM) необходимо гистологическое подтверждение.

Первичная опухоль (Т/рТ). Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

Тх: Первичная опухоль не может быть оценена

Т0: нет данных о наличии первичной опухоли

T1: размер опухоли ≤ 5 см;

T2: размер опухоли > 5 см;

T3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих органов*;

T4: опухоль любого размера с инвазией опухоли в окружающие органы и/или тромбоз нижней полой вены (НПВ) и/или тромбоз почечной вены.

* Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды, поджелудочная железа, печень.

Регионарные лимфатические узлы (N/pN). Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Nx: регионарные лимфоузлы не могут быть оценены;

N0: отсутствие метастатического поражения лимфоузлов;

N1: метастатическое поражение лимфоузлов

Регионарными считаются лимфоузлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Сторона поражения надпочечника не учитывается.

Отдаленные метастазы (M). Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0: отдаленных метастазов отсутствуют

M1: отдаленные метастазы присутствуют

Группировка критериев TNM для определения стадии АКР по UICC и ENSAT представлена в таблице 6. Критерии установления стадии АКР идентичны как для UICC, так и для ENSAT.

Таблица 6. Стадирование АКР по TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT

Стадия по AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT	Критерии стадирования TNM по AJCC/UICC 8			ENSAT
	T	N	M	
Стадия 1	T1	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 2	T2	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 3	T1/T2	N1	M0	Опухоль с метастазами в лимфоузлы • распространением инфильтрации за пределы надпочечника
	T3/T4	N0/N1	M0	

				• опухолевым тромбозом НПВ или почечной вены
Стадия 4	T1-4	N0-1	M1	Любая опухоль с отдаленными метастазами

Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АКР может быть гормонально-активным, являясь, чаще всего, причиной субклинического или манифестного синдрома Кушинга, и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника

Клинические проявления АКР в разных возрастных группах несколько отличаются.

У взрослых пациентов клинические проявления АКР включают симптомы избыточной гормональной секреции (50-60%) и неспецифические симптомы, связанные с ростом опухоли (30-35%) [24, 27] [doi: [10.1210/jc.2005-2639](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2639) doi: [10.21037/tcr.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.28)]. В остальных случаях (10–15%) заболевание обнаруживается случайно при проведении лучевых методов исследований: мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или ультразвукового исследования (УЗИ) как инциденталомы (Табл.7) [22, 28, 69]. [DOI: [10.1530/EJE-09-0234](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0234), DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1001/archsurg.1997.01430320116020](https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430320116020)]

Таблица 7. Клинические проявления АКР у взрослых пациентов [29] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)]

Проявления АКР	Распространенность
Автономная гормональная гиперпродукция	50-60%
• Гиперкортицизм (синдром Иценко-Кушинга)	50-80%
• Гиперпродукция андрогенов (вирилизация у женщин)	20-30%
• Гиперпродукция эстрогенов	5%
• Первичный гиперальдостеронизм	2-3%
Неспецифические проявления	30-35%
Инциденталомы	10-15%

Наиболее распространенным проявлением гормональной гиперпродукции является гиперкортицизм, как изолированный (30–50%), так и в сочетании с симптомами вирилизации (20–30%). Таким образом, гиперкортицизм достигает 50-80% среди всех случаев гормонально-активного АКР.

Изолированная гиперпродукция андрогенов является вторым по распространенности проявлением гормональной активности АКР (до 20% пациентов). Гиперандрогенемия у женщин может приводить к развитию гирсутизма, вирилизации и нарушению менструального цикла. У мужчин избыток андрогенов часто остается незамеченным ввиду скудности симптомов. Гиперпродукция эстрогенов при АКР встречается редко (менее 2%), вызывает у мужчин развитие гинекомастии и атрофии яичек, у женщин в постменопаузе проявляется метроррагиями. Избыточная секреция половых гормонов при обнаружении опухоли надпочечника особенно подозрительна в отношении АКР.

Наиболее редкий вариант эндокринопатии при АКР связан с проявлениями первичного гиперальдостеронизма, который проявляется выраженной артериальной гипертензией и гипокалиемией. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

В большинстве случаев АКР имеет относительно большие размеры, в среднем – более 10 см. Неспецифические симптомы АКР, такие как дискомфорт или боли, боль в поясничной области и в животе, ощущение переполнения желудка, обусловлены ростом опухоли в размерах и компрессией прилежащих органов [9] [<https://doi.org/10.17116/patol20198103166>].

Симптомы, традиционно ассоциируемые с онкологическим заболеванием (выраженная потеря массы тела, слабость, субфебрильная лихорадка), как правило, не характерны для АКР [25] [DOI: [10.1097/PAS.0b013e31828d387b](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b)].

У детей гормональная активность АКР выявляется чаще, чем у взрослых, и составляет 87–95% случаев заболевания. Большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (65%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Другие варианты гормональной активности в детском возрасте можно считать казуистическими.

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

3.1 Диагностические критерии.

Критерии установления диагноза злокачественные опухоли надпочечника включают :

1. жалобы пациента;
2. данные индивидуального и семейного анамнеза;
3. результаты физикального обследования;
4. результаты лабораторных, инструментальных и иных диагностических исследований.

Диагностика феохромоцитомы (ФХЦ).

Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:

-симптомы ФХЦ, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость);

-инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ); -симптомы ФХЦ,

спровоцированные медикаментозно (антагонисты дофамина, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

-отягощенный семейный анамнез; -наличие ФХЦ в анамнезе у пациента;

-наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ.

Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ необходимо наличие метастатического поражения паренхиматозных органов или костей.

Диагностика неметастатического АКР осуществляется в случае выявления опухоли надпочечника. С этой точки зрения диагностика АКР рассматривается в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно (инциденталомы). Термин «инциденталома надпочечника» является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [52] [DOI: [10.1007/s12022-020-09654-x](https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x)]. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активным; исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность; быть злокачественным или доброкачественным.

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23:00) и последующим определением
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17-β-эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и/или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;
- УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ-КТ;

- ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ) (по показаниям);
- определение уровня MSI в опухоли (ПЦР, ИГХ) при местнораспространенном или метастатическом раке коры надпочечника.

Диагностика местнораспространенного или метастатического рака как правило не вызывает трудностей, иногда проводится дифференциальная диагностика с опухолями печени, почки, забрюшинными неорганными опухолями.

При АКР небольших размеров с массивным отдаленным метастатическим поражением может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики с другой злокачественной опухолью с метастазом в надпочечнике (например, рака легкого).

3.2 Жалобы и анамнез

Наиболее важным этапом диагностики ФХЦ - своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования. Заподозрить ФХЦ можно при симптомах, проявляющихся после приема некоторых препаратов (Табл. 8) [2].

Таблица 8. Лекарства, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ.

Группа препаратов	Пример
Блокаторы дофаминовых D ₂ – рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства))	Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиапирид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах-селективные)*	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенидат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, трамадол, петидин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы MAO	Транилципромин, моклобемид, фенелзин

Глюкокортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	АКТГ, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий

*- при блокаде β 2-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции).

Жалобы пациентов с гормонально-активным АКР определяются характером секреторного спектра опухоли:

- гиперкортицизм: общая слабость, головные боли, диспластичное (центрипетальное) ожирение, артериальная гипертензия, мышечная слабость, матронизм, «климактерический горбик», яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.), нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, сахарный диабет, и др.;
- гиперандрогенемия: у женщин гирсутизм, нарушения менструального цикла, увеличение клитора; повышение жирности и нечистота кожи;
- гиперэстрогенемия: импотенция, гинекомастия у мужчин, метроррагии у женщин в постменопаузе;
- гиперальдостеронизм: артериальная гипертензия, не корригируемая многокомпонентной терапией, мышечная слабость.

Гормонально-неактивные АКР могут проявляться неспецифическими жалобами на дискомфорт/болью в животе или спине, ощущение переполнения в животе, наличие объемного образования в брюшной полости, определяемого самостоятельно при ощупывании живота.

В 10-15% всех случаев пациенты с АКР не предъявляют жалоб, в этом случае АКР первично выявляется как инциденталомы.

3.3. Физикальные обследования:

Также, показаниями для диагностики феохромоцитомы являются: отягощенный семейный анамнез, наличие ФХЦ у пациента в анамнезе, наличие любых компонентов наследственных синдромов ассоциированных с ФХЦ (табл. 9).

Таблица 9. Клинические признаки синдромов, ассоциированных с ФХЦ

МЭН 2А	Медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	Медуллярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-	Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки,

синдром)	карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки.
Нейрофиброматоз I типа	Кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС

- Некоторые проявления АКР, обусловленные симптоматикой гормональной гиперпродукции, могут быть выявлены при физикальном обследовании.
- Опухоль больших размеров в некоторых случаях может быть обнаружена пальпаторно. Клинические проявления могут иметь метастазы АКР в печени, легких, костях.

3.4. Лабораторные исследования:

- В качестве метода первичной диагностики ФХЦ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи, развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму.
- Для определения метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях рекомендуется использовать метод жидкостной хроматография с масс-спектрометрией или электрохимический анализ.
- Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов.
- Всем пациентам с положительным результатом тестирования рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ.

Таблица 10. Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

Препарат (группа препаратов)	Плазма		Моча	
	Норметанефри н	Метанефри н	Норметанефри н	Метанефри н
Ацетаминофен	++	-	++	-
Лабетолол	-	-	++	++
Соталол	-	-	++	++

α -Метилдопа	++	-	++	-
Трициклические антидепрессанты	++	-	++	-
Буспирон	-	++	-	++
Феноксibenзамин	++	-	++	-
Ингибиторы MAO	++	++	++	++
Симпатомиметики	+	+	+	+
Кокаин	++	+	++	+
Сульфасалазин	++	-	++	-
Леводопа	+	+	++	+

++ высокое увеличение; + умеренное увеличение; - без увеличения

Лабораторные исследования при АКР:

- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23:00) и последующим определением кортизола в сыворотке крови в утренние часы;
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17- β -эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и / или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;

3.5. Инструментальные исследования [24] [DOI: [10.1016/j.humpath.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001)]:

Топическая диагностика ФХЦ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.

Основные инструментальные исследования при опухолях надпочечника:

- УЗИ органов брюшной полости;
- МСКТ органов брюшной полости с в / в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки (по показаниям);
- МСКТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ / КТ головного мозга с в / в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);

- ПЭТ/КТ (по показаниям);
- ангиография (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ);
- определение уровня MSI в опухоли (ПЦР, ИГХ) при местнораспространенном или метастатическом раке надпочечника.

Таблица 11. Рекомендации [40, 47] [https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2022/adenokortikalnyi_rak_pr2022.pdf?ysclid=m8o0i5p5ca959079040] [[klinicheskie_rekomendacii_feohromocitoma-paraganglioma.pdf](#)]:

Рекомендация	Градация рекомендации
Топическая диагностика ФХЦ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.	Сильная (Высокая)
В качестве метода выбора в топической диагностике ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза рекомендована компьютерная томография (МСКТ), обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ.	Слабая (Низкая)
МРТ рекомендовано пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также, при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.	Сильная
Сцинтиграфия с ¹²³ I- или ¹³¹ I- метайодбензилгуанидином (I-МЙБГ) рекомендована при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ головы и шеи), или рецидивирующую ФХЦ, при перспективе терапевтического использования ¹³¹ I-МЙБГ.	Слабая (Высокая)
При метастатической ФХЦ рекомендована позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ\КТ), которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с ¹²³ I-МЙБГ.	Слабая
Рекомендуется всем пациентам с опухолью надпочечника для диагностики злокачественного потенциала опухоли провести оценку количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (КУ) при отсутствии абсолютных противопоказаний к проведению КТ	Сильная (Высокая)
Рекомендуется пациентам с подозрением на опухоль надпочечника и наличием противопоказаний к выполнению КТ с контрастным усилением провести МРТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства в рамках первичной диагностики	Слабая (Низкая)

<p>Рекомендуется пациентам с опухолью надпочечника неопределенного злокачественного потенциала по данным КТ (размер до 4 см, с высокой нативной плотностью более 10-15 ед. Н или мозаичной плотностью) выполнить позитронную эмиссионную томографию с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (¹⁸ФДГ-ПЭТ/КТ). Высокая метаболическая активность (SUV более 3,5 или в 1,5 раза больше SUV печени) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли</p>	Сильная
<p>Рекомендуется пациентам с опухолью надпочечника с высоким злокачественным потенциалом по данным КТ (размер более 4 см с высокой нативной плотностью, признаками инвазии) выполнить ПЭТ/КТ или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием, для определения распространенности опухолевого процесса.</p>	Сильная
<p>Рекомендуется пациентов с КТ-признаками доброкачественной опухоли надпочечника (однородные по структуре низкоплотные опухоли менее 10 ед. Н в нативную фазу исследования, размером до 4 см), отсутствием гормональной активности и пациентов с доказанным по КТ в течение 2-х лет отсутствием роста опухоли и клинических проявлений, исключить из дальнейшего активного наблюдения.</p>	Сильная
<p>Выполните остеосцинтиграфии костей скелета; КТ или МРТ головного мозга, при подозрении на их метастатическое поражение</p>	Слабая
<p>Не выполняйте пункционной биопсии (тонкоигольной или трепан-биопсии) опухоли надпочечника для морфологической верификации. Информативность данного метода низкая для дифференциальной диагностики опухолей надпочечников. Биопсия опухоли надпочечника может быть рекомендована:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при обоснованном подозрении на метастатическое (вторичное) поражение надпочечника; • при подозрении на лимфопролиферативное заболевание; <p>в случае неоперабельного метастатического опухолевого процесса перед началом лекарственной противоопухолевой терапии.</p>	Сильная

3.6. Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;

2. Биохимический анализ крови (глюкоза, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, АСТ, АЛТ);
3. Определение уровня гормонов в крови в утренние часы (кортизол, альдостерон, ренин, метанефрин, норметанефрин, АКТГ, стероидные гормоны) и в суточном моче;
4. Определение группы крови по системам АВО;
5. Определение резус-фактора;
6. Общий анализ мочи;
7. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
10. ВИЧ-инфекции (HIV Ag/anti-HIV) методом ИФА;
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Определение скорости клубочковой фильтрации;
13. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, забрюшинного пространства, брыжейки кишечника и надключичных л/узлов);
14. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным усилением;
15. МРТ органов забрюшинного пространства или органов брюшной полости;
16. Цитологическое исследование биоптата (образования) *;
17. Гистологическое исследование биоптата (образования) *;
18. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования) *;
19. Остеосцинтиграфия костей скелета и КТ или МРТ головного мозга показаны пациентам с симптомами, которые могут быть проявлениями метастатического процесса.
20. ЭКГ;
21. ЭхоКГ;
22. ПЭТ/КТ всего тела**;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, моче́вая кислота, СРБ, щелочная фосфатаза);
2. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
3. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
4. ПЦР на COVID-19;

5. Определение КЩС и газов крови;
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP;
11. Прокальцитонин;
12. Антитромбин III, Д-димер;
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
14. ИФТ периферической крови;
15. Молекулярно-генетические исследования методом;
16. Рентгенография придаточных пазух носа;
17. Ортопантограмма;
18. Компьютерная томография органов грудной клетки;
19. КТ головы, шеи;
20. Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
21. Бронхоскопия;
22. Колоноскопия;
23. УЗДГ сосудов нижней конечности (вен и/или артерий);
24. Спирография;
25. МРТ-головного мозга;
26. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов;
27. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

* Биопсия опухоли надпочечника может быть рекомендована в случае если не было проведено ранее; при обоснованном подозрении на метастатическое (вторичное) поражение надпочечника; при подозрении на лимфопролиферативное заболевание; в случае неоперабельного метастатического опухолевого процесса перед началом лекарственной противоопухолевой терапии [40]

[https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2022/adenokortikalnyi_rak_pr2022.pdf?ysclid=m8o0i5p5ca959079040]

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

3.7. Показания для консультации специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация эндокринолога**

- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу рака коры надпочечника для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [29] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса бактериального/вирусного/неясного генеза).
- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

Примечание: В случае наличия симптомов и признаков сопутствующей патологии рекомендовано консультации необходимого узкого специалиста.

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне: таргетная терапия распространенного/метастатического ФХЦ и АКР на амбулаторном уровне осуществляется через кабинет амбулаторной химиотерапии.

1) Немедикаментозное лечение [29, 47] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)] [[klinicheskie rekomendacii. feohromocitoma-paraganglioma.pdf](#)]:

- режим 3 (общий) свободный (минимизация воздействия повреждающих печень факторов - алкоголь, курение, воздействие гепатотоксичных лекарств и других веществ ит.д.);
- диета – стол №15.

2) Медикаментозное лечение [29,3347,68] [[klinicheskie rekomendacii. feohromocitoma-paraganglioma.pdf](#)] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608), DOI: [10.1016/j.humpath.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001)] : на амбулаторном уровне лечение распространенного/метастатического ФХЦ и АКР осуществляется через кабинет

амбулаторной химиотерапии, путем назначения таргетных препаратов.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): нет.

3) Хирургическое вмешательство: нет.

4) Дальнейшее ведение:

Наблюдение после лечения ФХЦ и АКР позволяет специалисту оценивать:

- послеоперационные осложнения;
- местный рецидив;
- рецидив в контралатеральной надпочечнике;
- развитие метастазов.

Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

1. «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект (Complete Response - CR) – Исчезновение всех экстранодальных целевых образований. Все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться <10 мм по короткой оси в абсолютном значении.

Частичный эффект (Partial Response - PR) – Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30%; для сравнения берется первичное исследование.

Стабилизация (Stable Disease - SD) – Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD

Прогрессирование (Progressive Disease - PD) – Увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20 % по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир); Сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм; Достоверное появление нового опухолевого очага [7] (УД – А) идентифицируется методом лучевой диагностики.

2. безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
3. «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

1) Показания для плановой госпитализации:

- необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

- наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

2) Показания для экстренной госпитализации:

- наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- наличие осложнений лечения (хирургического вмешательства, лекарственной терапии и т.д.) онкологического заболевания.

6. Тактика лечения на стационарном уровне ([klinicheskie rekomendacii. feohromocitoma-paraganglioma.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/02/kr_adrenokortikalnyj-rak_aor_2022-okonchat-versiya-30.011.2023.docx)) (https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/02/kr_adrenokortikalnyj-rak_aor_2022-okonchat-versiya-30.011.2023.docx) [41, 47].

1) Немедикаментозное лечение:

Режим:

- режим 1 (постельный) первые сутки после операции;
- режим 2 (полупостельный) 2-3 сутки после операции;
- режим 3 (общий) свободный режим;
- диета – стол №15.

2) Медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

На стационарном уровне проводится в условиях круглосуточного стационара или стационара дневного пребывания. Используются препараты, предназначенные для инъекционного введения .

Предоперационное ведение

• Всем пациентам с подозрением на ФХЦ рекомендована предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи.

При злокачественной ФХЦ симптомы гормональной гиперпродукции рекомендуется купировать блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозином).

Блокаторы кальциевых каналов чаще всего применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля артериального давления у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы (Таблица 12). Некоторые специалисты предполагают их использовать как препарат первой линии.

β -адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов. Применение β -адреноблокаторов без предварительного использования α -адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики. Не существует обоснованных доказательств о предпочтительном применении селективных β -адреноблокаторов над неселективными.

Не рекомендуется применение лабеталола в качестве первоначальной терапии вследствие более мощного β -эффекта ($\alpha:\beta$ в соотношении 1:5). На небольшой период времени перед операцией могут применяться блокаторы синтеза катехоламинов, в том числе в комбинации с α -адреноблокаторами [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)]. Некоторые специалисты считают, что пациентам с нормальным артериальным давлением могут не назначаться $\alpha 1$ -адреноблокаторы [65] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)]. Тем не менее, таким пациентам настоятельно рекомендуется назначение α -адреноблокаторов для предотвращения непредсказуемого подъема артериального давления во ходе операции.

Таблица 12. Лекарственные препараты предоперационного периода.

Препарат	Начало применения	Начальная дозировка	Максимальная дозировка
Препараты 1 линии: Доксазозин	10-14 дней до операции	2 мг/сутки	32 мг/сутки
Препараты 2 линии: Нифедипин** или Амлодипин**	Добавляется к препаратам 1 линии при необходимости	30 мг/сутки 5 мг/сутки	60 мг/сутки 10 мг/сутки
Препараты 3 линии: Пропранолол** или Атенолол*	Минимум через 3 дня после назначения препаратов 1 линии	20 мг 3 раза в сутки 25 мг/сутки	40 мг 3 раза в сутки 50 мг/сутки

Рекомендуется предоперационная подготовка α -адреноблокаторами и, по показаниям, β -адреноблокаторами до достижения критериев ее эффективности, которые включают: нормализацию уровня артериального давления, достижение целевой частоты сердечных сокращений, ликвидацию, индуцированного избытком катехоламинов, гиповолемического синдрома.

Особое внимание в послеоперационном периоде необходимо уделять контролю гликемии, и оценке развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым проведены: 1) двусторонняя адреналэктомия; 2) двусторонняя

резекция надпочечников; 3) односторонняя резекция единственного оставшегося надпочечника; 4) при большом объеме кровопотери.

- **Не рекомендуется** проведение адъювантной терапии пациентам с адренокортикальной опухолью неопределенного злокачественного потенциала [19, 30] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007)].
- **Не рекомендуется** проведение адъювантной терапии митотаном пациентам с низким риском рецидива (T1-2N0 и ki67≤10%) после R0-резекции, согласно результатам рандомизированного исследования ADIUVO.
- **Рекомендуется** назначение адъювантной терапии митотаном при уровне ki67>10% в течение 2-5 лет.
- **Рекомендуется** принимать индивидуальное решение о возможности проведения адъювантной терапии АКР у пациентов с промежуточным риском рецидива/прогрессирования (T3-4 при уровне ki67 ≤ 10%).

Рекомендуется всем пациентам, которым показана терапия митотаном, начинать лечение с небольших доз с постепенной эскалацией, под контролем состояния пациента, переносимости лечения, концентрации митотана в плазме крови [30, 43, 48,70] [DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007), doi: [10.1210/jc.2008-0579](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0579) ,DOI: [10.1007/s40618-013-0049-2](https://doi.org/10.1007/s40618-013-0049-2)]

Таблица 13. Побочные эффекты митотана

Симптомы	Частота
Гастроинтестинальные: тошнота, рвота, диарея	Очень часто
ЦНС: сонливость, заторможенность, атаксия, дизартрия, головокружение, депрессия, снижение памяти, полинейропатия	Очень часто
Надпочечниковая недостаточность	Очень часто
Виращ печеночных ферментов (в основном ГГТП)	Очень часто
Увеличение уровня связывающих белков	Очень часто
Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Очень часто
Увеличение времени кровотечения	Очень часто
Индукция микросомальных печеночных ферментов, увеличивающих метаболический клиренс глюкокортикостероидов, барбитуратов, варфарина	Очень часто
Первичный гипогонадизм у мужчин	Часто
Гинекомастия	Часто

Кожная сыпь	Часто
Лейкопения	Часто
Аутоиммунный гепатит	Редко
Тромбоцитопения, анемия	Редко
Артериальная гипертензия	Очень редко
Диплопия, ретинопатия, катаракта, макулярный отек	Очень редко
Геморрагический цистит	Очень редко

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко *rare* ($< 1/10\ 000$), не известно (не может быть определено на основании имеющихся на сегодняшний день результатов исследований).

- **Рекомендуется** принять индивидуальное решение о возможности проведения полихимиотерапии АКР в адъювантном режиме у пациентов с очень высоким риском рецидива/прогрессирования ($ki67 \geq 20\%$ и T3-4, см. также Приложение Б Рис.1) [28, 29] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].
- **Рекомендуется** рассматривать все случаи с R2-резекцией как распространенный АКР (см. Приложение Б Рис.2).

Таблица 14. Режимы адъювантной терапии АКР

Режим	Препараты
Митотан	ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии
EP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
ES+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ карбоплатин AUC5 мг/м ² в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей

	его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
--	---

Системная терапия метастатического и неоперабельного АКР

- **Рекомендуется** пациентам с небольшой распространенностью и медленной прогрессией рассмотреть вопрос о монотерапии митотаном в комбинации с возможными циторедуктивными вмешательствами или другими методами местного воздействия (например радиологическими или интервенционными) в качестве первичного лечения (см. также Приложение Б Рис.2) [19, 28, 29, 31] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608), DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)] .
- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса, быстрым прогрессированием заболевания проводить химиотерапию по схеме этопозид, доксорубицин, цисплатин (режим приведен в таблице 15) – на фоне продолжающегося приема митотана ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии (схема EDP-M) [31] [DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)] . Продолжительность терапии 6-8 курсов, затем продолжается поддерживающая терапия митотаном в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл.
- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса, быстрым прогрессированием заболевания при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов проводить цитотоксическую терапию по схеме этопозид, цисплатин/карбоплатин (режим приведен в таблице 15) – на фоне продолжающегося приема митотана ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии [31] [DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)]. Продолжительность терапии 6-8 курсов, затем продолжается поддерживающая терапия митотаном в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл.
- **Рекомендуется** рассмотреть добавление локальных методов контроля (хирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/хирургия, интервенционные вмешательства) у пациентов с олигометастатическим заболеванием при контроле заболевания на фоне системной терапии не менее 6 мес.
- **Рекомендуется** выполнять всем пациентам с метастатическим АКР иммуногистохимическое исследование с антителами к MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 или ПЦР для оценки статуса микросателлитной нестабильности.

Таблица 15. Режимы полихимиотерапии, используемые в качестве 1 линии терапии

Режим	Препараты
EDP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в во 2–4-й дни+ доксорубин 40мг/м ² в/в в 1-й день+ цисплатин 40мг/м ² в/в в 3-й и 4-й дни. Курс каждые 28 дней. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
EP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
EC+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ карбоплатин AUC5 в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Митотан	ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии

- **Рекомендуется** пациентам с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) назначить пембролизумаб +/- митотан в качестве второй и последующих линий терапии метастатического АКР. Продолжительность терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, но не более 2х лет.
- **Рекомендуется** пациентам с прогрессированием не ранее 6 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии по поводу метастатического АКР рассмотреть проведение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии на фоне продолжающегося приема митотана. При достижении предельно допустимой кумулятивной дозы доксорубина (450 мг/м²), рекомендовано продолжить проведение химиотерапии по схеме EP/EC до 6-8 циклов.

- **Рекомендуется** пациентам с распространенным АКР после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии назначение комбинации гемцитабина и капецитабина до прогрессирования или неприемлемой токсичности на фоне продолжающегося приема митотана ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии [67] [DOI: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281)].
- **Рекомендуется** рассмотреть отмену митотана в третьей и последующих линиях терапии при выраженной токсичности на фоне его приема. При его удовлетворительной переносимости рекомендуется продолжить митотан на протяжении всех последующих линий терапии.
- **Рекомендуется** пациентам с распространенным АКР при прогрессировании на платиносодержащей и гемцитабин-содержащей химиотерапии рассмотреть назначение темозоломида +/- митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии.
- Режимы химиотерапии, применяемые во 2й и последующих линиях лечения распространенного рака коры надпочечников, представлены в таблице 16 [67] [DOI: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281)].

Таблица 16. Режимы полихимиотерапии, используемые в качестве 2 линии терапии

Режим	Препараты
GemCap+M	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в 1, 8 дни + капецитабин 1500 мг/сут внутрь ежедневно. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
GemCap+M	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в 1, 8 дни + капецитабин 1650-2000 мг/м ² /сут внутрь 1-14 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Темозоломид +М	Темозоломид 150-200 мг/м ² /сутки внутрь 1-5 дни. Курс каждые 28 дней. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно.

Пембролизумаб +/- митотан	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед или 400 мг в/в каждые 6 нед. Целесообразно рассмотреть одновременное назначение митотана только при необходимости контроля гиперкортицизма. Продолжительность терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, но не более 2х лет.
---------------------------	---

4) Хирургическое вмешательство.

Цели лечения:

- радикальное удаление опухоли;
- удаление первичного очага;
- стабилизация частичная или полная регрессии опухоли;
- улучшение общего состояния;
- увеличение общей выживаемости.

Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой рекомендуется проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминарования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера.

Наиболее распространенные лапароскопические доступы - боковой трансабдоминальный (Gagner) и задний ретроперитонеальный (Walz). Первый доступ позволяет адекватно оценить состояние брюшной полости и имеет больше возможностей для иссечения опухолей больших размеров. Задний ретроперитонеальный доступ предпочтителен для пациентов, которые оперируются повторно на органах брюшной полости или для проведения двусторонней адреналэктомии при небольших опухолях. Параганглиомы чаще бывают злокачественными и локализуются в труднодоступных местах для лапароскопического доступа. Таким образом, при параганглиоме эндоскопическая операция требует большего опыта хирурга, в большинстве случаев предпочтительна открытая операция [34] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)].

При разрыве капсулы опухоли, диссемированные участки образования могут имплантироваться в брюшной полости и стать причиной рецидива. В связи с этим, для проведения эндоскопического доступа должны существовать разумные ограничения по размеру опухоли с учетом сохранения ее целостности при эвакуации из брюшной полости. В рекомендациях ENDO-2014 по ФХЦ [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)] предложено 6 см считать «порогом» для эндоскопических вмешательств. В этом случае около 50% пациентов должны оперироваться открытым способом, тем не менее, известно, что в настоящий

момент около 90% вмешательств в специализированных клиниках выполняются эндоскопически. 8 см - размер опухоли, при котором отказ от эндоскопического вмешательства в большей степени соответствует принятой на современном этапе хирургической тактике. Более целесообразно в каждом конкретном случае оценивать перспективу эндоскопического доступа исходя из тщательного анализа топических данных и критичной самооценки хирургического опыта в отношении ФХЦ.

С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса).

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитомы выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты для лечения нейробластомы. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключения составляют костные метастазы.

Рекомендуется провести хирургическое лечение больных с АКР в специализированном центре, имеющем в составе хирургов, онкологов, радиологов, специалистов по лучевой диагностике, морфологов. Учреждение, где проводится хирургическое лечение больного с АКР, должно иметь опыт хирургии печени, поджелудочной железы, сосудистой хирургии, либо иметь возможность включения в операционную бригаду соответствующих специалистов.

Рекомендуется всем пациентам с АКР I–III стадии по ENSAT и при возможности R0-резекции в специализированном центре провести хирургическое лечение. Объем операции при АКР – адреналэктомия в пределах здоровых тканей, без нарушения целостности капсулы опухоли. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо. Рекомендуется всем пациентам выполнить оперативное пособие в кратчайшие сроки после проведения полноценной диагностики и стадирования опухолевого процесса [32] [DOI: [10.1016/j.surg.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.030)].

Рекомендуется всем пациентам с клиническим или морфологически верифицированным диагнозом АКР выполнять хирургическое лечение соблюдая следующие принципы:

- выполнение радикальной адреналэктомии в пределах здоровых тканей;
- сохранение целостности капсулы опухоли;
- доступ операции при АКР – лапаротомный (различные виды лапаротомии или тораколапаротомия);
- выполнение тромбэктомий из почечной вены, нижней полой вены и камер сердца при опухолевом тромбозе ;
- выполнение лимфодиссекции в аортокавальной зоне и зоне ворот почки .

Пациентам с клиническим диагнозом АКР может **рекомендоваться** выполнение эндоскопической (лапароскопической, ретроперитонеоскопической) адреналэктомии при обязательном сочетании всех следующих факторов: размер опухоли менее 6 см, I и II стадия заболевания по ENSAT (отсутствие признаков инвазии опухоли в окружающие структуры), достаточный опыт у хирурга и лечебного учреждения по лечению больных с АКР и видеоскопических вмешательств. При большей распространенности процесса эндоскопическая операция противопоказана, так как возможность выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии и резекции соседних органов ограничена, радикальность вмешательства сомнительна [21] [DOI: [10.1016/j.eururo.2010.06.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.024)].

Рекомендуется пациентам с резектабельными формами местного рецидива или при солитарных/единичных метастазах, возникших после операции, выполнить повторную R0-резекцию как наиболее эффективный и предпочтительный вариант лечения, обеспечивающий наиболее длительный безрецидивный период или продолжительность жизни (см. также Приложение Б Рис. 1). Безрецидивный период более 1 года после первой операции является благоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении рецидивов или метастазов АКР. Больные с ранним рецидивом (менее 6 мес.) после R0 операций как правило не являются кандидатами на повторную операцию. Целесообразность повторных операций при рецидивах или метастазах определяется индивидуально, мультидисциплинарным консилиумом, с учетом распространенности процесса, возможности достижения полной циторедукции, биологических особенностей опухоли и возможности консервативного лечения [18, 44, 58, 64] [DOI: [10.1016/s0039-6060\(97\)90229-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90229-4) , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455322/> , DOI: [10.1210/jc.2012-2559](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2559) , DOI: [10.1007/s10434-999-0719-7](https://doi.org/10.1007/s10434-999-0719-7)]. Лапароскопические операции не рекомендуются при рецидивном АКР. Хирургическое лечение при метастатическом АКР редко приводит к излечению, но может быть ассоциировано с увеличением продолжительности жизни. При метастатическом АКР для выбора больных на хирургическое лечение необходимо учитывать прогностические факторы: количество метастатических локализаций и высокий митотический индекс [14] [DOI: [10.1210/jc.2006-0706](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0706)].

Не рекомендуется рутинное выполнение паллиативной R2 адреналэктомии при метастатическом АКР. При гормонально-активной опухоли, сопровождающейся тяжелыми соматическими проявлениями гиперкортицизма, может быть оправдана тактика, направленная на максимальную циторедукцию.

Всем пациентам с АКР и гиперкортицизмом (манифестным или субклиническим) **рекомендуется** проведение заместительной терапии надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде [28, 53, 71] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467) , <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125> , <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-005-4024-6>] выполнение комбинированных адреналэктомий при инвазии опухоли в окружающие органы и структуры;

- **Паллиативная помощь:**

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими

прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом».

- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением».

Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности при лечении митотаном

Рекомендуется всем пациентам, получающим терапию митотаном, проводить заместительную терапию надпочечниковой недостаточности. В случае гиперкортицизма необходимость проведения заместительной терапии должна обсуждаться индивидуально. Оптимальными препаратами являются гидрокортизон. Прием митотана приводит к индукции печеночного клиренса стероидов и повышению уровня кортизол-связывающего глобулина в крови, в связи с этим необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [39, 43, 48] [doi: [10.1210/jc.2008-0579](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0579) , DOI: [10.1007/s40618-013-0049-2](https://doi.org/10.1007/s40618-013-0049-2)] .

Заместительную терапию надпочечниковой недостаточности, обусловленной приемом митотана, как правило, начинают с первого дня его применения. Наиболее распространенной стратегией является старт терапии с использованием полной заместительной дозы глюкокортикоидов, которая должна, как минимум, в два раза превышать стандартную. Альтернативная стратегия состоит в том, чтобы начать заместительную терапию в редуцированной дозе – 20 мг/сут гидрокортизона с постепенной эскалацией в течение нескольких недель. Суммарная доза гидрокортизона обычно составляет 50 мг/сут, однако некоторым пациентам требуются суточные дозы до 100 мг.

У некоторых пациентов, получающих митотан, могут наблюдаться симптомы минералкортикоидной недостаточности (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипотония, слабость), несмотря на применение глюкокортикоидов в полной заместительной дозе. В этом случае необходимо решить вопрос о добавлении к терапии флудрокортизона, с учетом клинической картины, уровня электролитов и ренина/активности ренина плазмы.[27] [doi: [10.21037/tcr.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.28)].

Антирезорбтивная терапия

Рекомендуется пациентам с АКР и костными метастазами проводить антирезорбтивную терапию [28,29] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)]. Метастазы в кости у пациентов с АКР ассоциированы с низким качеством жизни из-за болевого синдрома, в также с возникновением патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии. В ходе нескольких рандомизированных исследований III фазы было показано, что ингибиторы

костной резорбции, такие как бисфосфонаты и деносумаб, эффективны у пациентов с метастазами в кости при первичных злокачественных новообразованиях молочной железы, предстательной железы, легких. Достаточных данных для пациентов с АКР в настоящее время нет. Однако, основываясь на этих результатах, лечение пациентов с костными метастазами любых раков с помощью антирезорбтивной терапии стало общепринятой практикой. Поэтому у пациентов с АКР и костными метастазами целесообразно назначать бисфосфонаты в лечебных дозах в сочетании с потреблением кальция и витамина D.

Лучевая терапия:

Дистанционная лучевая терапия

- Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключения составляют костные метастазы.
- Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему. **Рекомендуется** пациентам с костными метастазами АКР решить вопрос о проведении паллиативной лучевой терапии с целью уменьшения болевого синдрома. Лучевая терапия может проводиться различными режимами фракционирования – 24Гр за 6 фракций за 2 недели, 30Гр за 10 фракций за 2 недели, 8Гр за 1 фракцию [29] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].
- Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время известно, что ДЛТ является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему (30–40 Грей). Исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3D-планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.
- ДЛТ может применяться в дополнение к терапии митотаном** на индивидуальной основе у пациентов после R1 резекции в ранние сроки после операции (в течение месяца) при невозможности повторной операции. Следует учитывать, что проведение ДЛТ может усложнить повторные хирургические вмешательства. В связи с чем ДЛТ не должна назначаться рутинно, вопрос о ее проведении должен решаться на индивидуальной основе [19,23,30,37,62] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1677/erc.1.1315](https://doi.org/10.1677/erc.1.1315) , DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007) , DOI: [10.1210/jc.2012-2367](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2367), DOI: [10.1016/j.ijrobp.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.007)] .

Показания к лучевой терапии:

Морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования; при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессирование заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения

Противопоказания к лучевой терапии:

- декомпенсированное общее состояние по сопутствующей соматической

патологии (сердечно сосудистая, дыхательная, мочеполовая, пищеварительная и т.п.);

- общесоматическое инкурабельное состояние больного вызванное онкологическим процессом;

Целевая функция лучевой терапии:

- паллиативная лучевая терапия;

Симптоматическая лучевая терапия:

- профилактическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии:

- Фотонная терапия (рентгенотерапия, тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).

Методики лучевой терапии:

- самостоятельная лучевая терапия; предоперационная лучевая терапия; послеоперационная лучевая терапия; химиолучевая терапия.

Способы лучевой терапии:

3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT); интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT); лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT); лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4DRT); стереотаксическая радиохирургия (SRS); стереотаксическая радиотерапия (SRT); интраоперационная лучевая терапия (IORT); брахитерапия;

Методы лучевой терапии:

- Непрерывная лучевая терапия.
- Фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр 2-5 фракций в неделю:

- стандартное фракционирование;
- гипофракционирование;
- гиперфракционирование;
- ускоренное фракционирование;
- мультифракционирование.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка: РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;

РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр; РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр; РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;

стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;

локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-45 Гр;

РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр; РОД 8,0 Гр 1-3 фракции

Подготовка к лучевой терапии:

1. Выбор позиции пациента и фиксирующих приспособлений.
2. КТ топометрия на КТ аппаратах.
3. Совмещение данных КТ и МР (ко-регистрация).
4. Контурометрия (очерчивание).
5. Компьютерное дозиметрическое планирование лучевой терапии медицинскими физиками, т.е. расчёт плана лучевой терапии.
6. Совместное обсуждение и утверждение плана лучевой терапии с медицинскими физиками (утвердить план может только лучевой терапевт-радиолог!).

Первая укладка пациента в присутствии врача и медицинского физика.

5. Дальнейшее ведение.

Режим наблюдения:

- первый год – 1 раз в 3 мес;
- второй год – 1 раз в 6 мес;
- в последующие до 5 лет – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

- общий анализ крови раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- общий анализ мочи раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- биохимический анализ крови (с определением шлаков, белка, сахара) раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев
- лабораторные исследования гормональной опухолевой секреции
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- Рентгенография легких каждые 6 месяцев;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 12 месяцев

Динамическое наблюдение проводится после выполнения хирургического лечения сцелью:

- выявления наличия послеоперационных осложнений;

- выявления местных рецидивов, возникших после выполнения проведения оперативного лечения;
- выявление рецидивов в контралатеральной надпочечнике;
- выявить отдаленные метастазы.

Профилактические мероприятия: Рекомендуется ежегодное лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ, курация сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов.

Наиболее важными мерами первичной профилактики АКР являются отказ от курения и борьба с ожирением.

Всем пациентам с ФХЦ и АКР **рекомендуется** регулярное обследование, включающее (1) визуализирующие исследования органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки, (2) лабораторные исследования гормональной опухолевой секреции. В течение первых 2-х лет от момента постановки диагноза после радикального хирургического лечения обследование проводят не реже 1 раза в 2-3 месяца, далее – не реже 1 раза в 3 – 6 месяцев в течение последующих 3х лет. После 5-ти лет безрецидивного течения ФХЦ и АКР интервалы могут быть увеличены до 6-12 месяцев. В случае распространенного/прогрессирующего ФХЦ решение об оптимальной периодичности обследования принимается индивидуально; как правило, оно проводится не реже 1 раза в 2-3 месяца [8,27,29] [[doi: 10.14341/probl201460251-67](https://doi.org/10.14341/probl201460251-67), [doi: 10.21037/tcr.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.28), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].

Для констатации успешного удаления опухоли, лабораторное обследование должно быть выполнено после восстановительного периода (через 2-4 недели после операции) [16] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)]. Учитывая отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественной феохромоцитомы до этапа метастазирования, за исключением ФХЦ при мутации SDHB, целесообразно ежегодное лабораторное обследование всех пациентов.

Всем пациентам с АКР, получающим терапию митотаном, **рекомендуется** регулярное определение концентрации митотана в крови. Целевой диапазон концентрации митотана в крови составляет 14 – 20 мкг/мл [45, 66] [DOI: [10.1007/s00268-001-0047-y](https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y), DOI: [10.1210/jc.2012-2374](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2374)] .

Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- радикальное удаление опухоли;
- удаление первичного очага;
- стабилизация частичная или полная регрессии опухоли;
- улучшение общего состояния;
- увеличение общей выживаемости.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие рака надпочечника любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака надпочечника.

Медикаментозная (таргетная/иммунотерапия) и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака надпочечника;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака надпочечника, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

4) Принципы хирургического лечения

Показания к хирургическому лечению:

- Операбельные опухоли надпочечника;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

Противопоказания к хирургическому лечению при раке надпочечника:

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

Хирургическое вмешательство: стандартом в лечении рака надпочечника является радикальная адреналэктомия и нефрадреналэктомия (лапаротомия, в том числе лапароскопическая, роботассистированная).

Лечение феохромоцитомы

Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой рекомендуется проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера.

Наиболее распространенные лапароскопические доступы - боковой трансабдоминальный (Gagner) и задний ретроперитонеальный (Walz). Первый доступ позволяет адекватно оценить состояние брюшной полости и имеет больше возможностей для иссечения опухолей больших размеров. Задний ретроперитонеальный доступ предпочтителен для пациентов, которые оперируются повторно на органах брюшной полости или для проведения двусторонней адреналэктомии при небольших опухолях. Параганглиомы чаще бывают злокачественными и локализуются в труднодоступных местах для лапароскопического доступа. Таким образом, при параганглиоме эндоскопическая операция требует большего опыта хирурга, в большинстве случаев предпочтительна открытая операция [34] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)].

При разрыве капсулы опухоли, диссеминированные участки образования могут имплантироваться в брюшной полости и стать причиной рецидива. В связи с этим, для проведения эндоскопического доступа должны существовать разумные ограничения по размеру опухоли с учетом сохранения ее целостности при эвакуации из брюшной полости. В рекомендациях ENDO-2014 по ФХЦ [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)] предложено 6 см считать «порогом» для эндоскопических вмешательств. В этом случае около 50% пациентов должны оперироваться открытым способом, тем не менее, известно, что в настоящий

момент около 90% вмешательств в специализированных клиниках выполняются эндоскопически. 8 см - размер опухоли, при котором отказ от эндоскопического вмешательства в большей степени соответствует принятой на современном этапе хирургической тактике. Более целесообразно в каждом конкретном случае оценивать перспективу эндоскопического доступа исходя из тщательного анализа топических данных и критичной самооценки хирургического опыта в отношении ФХЦ.

С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса).

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитомы выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты для лечения нейробластомы. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключение составляют костные метастазы.

Предоперационное ведение

- Всем пациентам с подозрением на ФХЦ рекомендована предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи.

При злокачественной ФХЦ симптомы гормональной гиперпродукции рекомендуется купировать блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозин).

Блокаторы кальциевых каналов чаще всего применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля артериального давления у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы (Таблица 21). Некоторые специалисты предполагают их использовать как препарат первой линии.

β -адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов. Применение β -адреноблокаторов без предварительного использования α -адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики. Не существует обоснованных доказательств о предпочтительном применении селективных β -адреноблокаторов над неселективными.

Не рекомендуется применение лабеталолола в качестве первоначальной терапии вследствие более мощного β -эффекта ($\alpha:\beta$ в соотношении 1:5). На небольшой период времени перед операцией могут применяться блокаторы синтеза катехоламинов, в том числе в комбинации с α -адреноблокаторами [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)]. Некоторые специалисты считают, что пациентам с нормальным артериальным давлением могут не назначаться α 1-адреноблокаторы [65] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)]. Тем не менее, таким пациентам настоятельно

рекомендуется назначение α -адреноблокаторов для предотвращения непредсказуемого подъема артериального давления во ходе операции.

Таблица 21. Лекарственные препараты предоперационного периода.

Препарат	Начало применения	Начальная дозировка	Максимальная дозировка
Препараты 1 линии: Доксазозин	10-14 дней до операции	2 мг/сутки	32 мг/сутки
Препараты 2 линии: Нифедипин** или Амлодипин**	Добавляется к препаратам 1 линии при необходимости	30 мг/сутки 5 мг/сутки	60 мг/сутки 10 мг/сутки
Препараты 3 линии: Пропранолол** или Атенолол*	Минимум через 3 дня после назначения препаратов 1 линии	20 мг 3 раза в сутки 25 мг/сутки	40 мг 3 раза в сутки 50 мг/сутки

Рекомендуется предоперационная подготовка α -адреноблокаторами и, по показаниям, β -адреноблокаторами до достижения критериев ее эффективности, которые включают: нормализацию уровня артериального давления, достижение целевой частоты сердечных сокращений, ликвидацию, индуцированного избытком катехоламинов, гиповолемического синдрома.

Особое внимание в послеоперационном периоде необходимо уделять контролю гликемии, и оценке развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым проведены: 1) двусторонняя адреналэктомия; 2) двусторонняя резекция надпочечников; 3) односторонняя резекция единственного оставшегося надпочечника; 4) при большом объеме кровопотери.

При злокачественной ФХЦ симптомы гормональной гиперпродукции рекомендуется купировать блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозином) (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3)).

Симптомы катехоламиновой секреции могут быть купированы адренергическими блокаторами или α -метилпаратирозином. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование. Алгоритм ведения пациентов в целом не отличается от алгоритма предоперационной подготовки больных, однако предпочтение отдается титрованным по клиническому эффекту минимальным дозам блокаторов адренергических рецепторов. При применении α -метилпаратирозина происходит снижение общего количества катехоламинов за счет блокады их синтеза, и осложняется у части

пациентов депрессивным состоянием. Несмотря на высокую эффективность, индивидуальное негативное психотропное влияние препарата ограничивает его применение.

Лечение локализованных стадий рака коры надпочечника

Хирургическое удаление опухоли единым блоком без повреждения капсулы опухоли при локализованных стадиях болезни (I–III ст.) — единственный метод, позволяющий излечить больного раком коры надпочечника. При низком риске рецидива заболевания после выполнения радикальной резекции (R0) и при Ki-67 ≤ 10%, I–II стадии рекомендовано динамическое наблюдение. При высоком риске рецидива (микроскопическая инвазия в сосуды, капсулу опухоли, Ki-67 > 10%, повреждение капсулы опухоли во время операции, III стадия, резекция R1) рекомендована адъювантная терапия. В качестве адъювантной лекарственной терапии применяется ингибитор стероидогенеза митотан, который проявляет адренолитическую активность, действуя на пучковую и частично сетчатую зону, и приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием, митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, таким образом, снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза. Продолжительность приема митотана в качестве адъювантной терапии составляет 2 года, но не должна превышать 5 лет. Назначение адъювантной ХТ при раке коры надпочечника остается предметом дискуссий. Адъювантная ХТ может быть рекомендована в отдельных случаях при очень высоком риске рецидива (Ki 67 ≥ 20%, обширная сосудистая инвазия, наличие опухолевого тромба в НПВ, IV стадия или резекция R1). В качестве адъювантной терапии в сочетании с митотаном может быть использована комбинация противоопухолевых препаратов этопозид и цисплатина/карбоплатина в количестве от 4 до 6 курсов. Адъювантная ЛТ может быть рекомендована при высоком риске локального рецидива, например, при резекции R1 или Rx или III ст. Паллиативная ЛТ является методом выбора при метастазах в костях и головном мозге (30–40 Гр).

Лечение распространенного рака коры надпочечника

Пациенты с неоперабельным раком коры надпочечника, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с митотаном. Пациенты с медленной прогрессией, олигометастатической болезнью в качестве первичного лечения могут получать монотерапию митотаном, возможно в комбинации с циторедуктивными операциями. Наиболее эффективной схемой ХТ при распространенном раке коры надпочечника является комбинация этопозид, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (EDP-M). При наличии противопоказаний к назначению антрациклинов рекомендуется проводить цитотоксическую терапию по схеме «этопозид + цисплатин/карбоплатин» на фоне постоянного приема митотана (табл. 22).

Таблица 22. Рекомендуемый режим химиотерапии I линии распространенного рака коры надпочечника

EDP-M1	Этопозид 100 мг/м ² в/в во 2–4-й дни + доксорубин 40 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 40 мг/м ² в/в в 3-й и 4-й дни, 1 раз в 28 дней, 6–8 курсов + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
EP-M1	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
ES-M1	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

¹ В данный режим (кроме митотана) входят препараты, не зарегистрированные по показанию адренокортикальный рак.

Следует рассмотреть добавление локальных методов контроля (хирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/хирургия, интервенционные вмешательства) у пациентов с олигометастатическим заболеванием при длительности контроля заболевания на фоне системной терапии не менее 6 мес. Пациентам с прогрессированием в сроки ≥ 6 мес. после завершения платиносодержащей ХТ по поводу метастатического рака коры надпочечника следует рассмотреть проведение реиндукции платиносодержащей ХТ на фоне продолжающегося приема митотана. Во II линии лечения рака коры надпочечника может применяться комбинация гемцитабина и капецитабина на фоне постоянного приема митотана (табл. 23). В качестве III линии терапии возможно назначение темозоломида в монорежиме или в комбинации с митотаном.

Таблица 23. Рекомендуемые режимы химиотерапии, применяемые во II–III линиях лечения распространенного рака коры надпочечника

Гемцитабин ¹ 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1650–2000 мг/м ² внутрь 1–14-й дни каждые 21 день + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Гемцитабин ¹ 800 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 21 день + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой

токсичности + митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Темозоломид¹ 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни цикла каждые 28 дней ± митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

¹ В данный режим входят препараты (кроме митотана), не зарегистрированные по показанию НЭО.

Рекомендуемый алгоритм лечения распространенного рака коры надпочечника представлен на рис. 1 У 4–5% больных раком коры надпочечника выявляются генетические нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR, MSI-H). Таким больным в качестве II и последующих линий может быть рекомендован пембролизумаб (табл. 24). Лечение пембролизумабом может быть эффективным при прогрессирующем на предшествующих режимах ХТ распространенном раке коры надпочечников независимо от уровня MSI. В исследованиях II фазы частота объективного ответа на терапию пембролизумабом варьирует от 14 до 23%, а контроль болезни наблюдается примерно у 50% больных. Препарат может быть назначен по решению врачебной комиссии.

Таблица 24. Режим введения пембролизумаба при распространенном раке коры надпочечника

Пембролизумаб 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2 лет

Целесообразно рассмотреть одновременное назначение митотана только при необходимости контроля гиперкортицизма

Рекомендации по лечению митотаном

Терапию митотаном начинают с дозы 0,5–1 г/сут. с последующим повышением на 1 г каждые 4–7 дней до 4–6 г/сут. ежедневно. Препарат принимается 2–3 раза в сутки во время еды. Повышение дозы регулируется: • достигнутой терапевтической концентрацией (14–20 мкг/л); • переносимостью препарата. Проверять уровень митотана в крови необходимо: • каждые 6–8 нед. до достижения целевой концентрации; • при сохранении концентрации митотана в пределах терапевтического диапазона в течение ≥ 6 мес. в дальнейшем возможен контроль концентрации митотана каждые 3 мес. Определение уровня митотана в крови необходимо при возникновении побочных эффектов.

Рекомендации по заместительной терапии при лечении митотаном

В связи с возможностью блокирования синтеза кортизола и опасностью развития острой надпочечниковой недостаточности больные, получающие митотан, должны также получать заместительную терапию ГКС, она начинается с первого дня терапии митотаном и продолжается после завершения его приема. Исключения составляют пациенты с метастатическим раком коры надпочечника с выраженным гиперкортицизмом, которым терапия митотаном может быть начата

без заместительной терапии ГКС.

Рекомендуемые дозы ГКС, используемые для заместительной терапии:

- гидрокортизон 50–75 мг/сут. или
- кортизона ацетат 75–100 мг/сут. или

• преднизолон 10–20 мг/сут. Оценка эффективности заместительной терапии производится по клиническим критериям. Оценивать минералокортикоидную недостаточность необходимо по уровню электролитов с последующей коррекцией флудрокортизоном. Гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция, гинекомастия) и подтверждается гормональной оценкой с последующим назначением заместительной терапии. Вторичный гипотиреоз (ТТГ — норма, свободный Т4 снижен) также требует заместительной терапии.

Наблюдение

Наблюдение рекомендуется проводить, ориентируясь на общие онкологические принципы наблюдения за пациентами после хирургических вмешательств и/или ХТ. Периодичность визитов составляет 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. — в течение 2-го года, в дальнейшем пожизненно 1 раз в год.

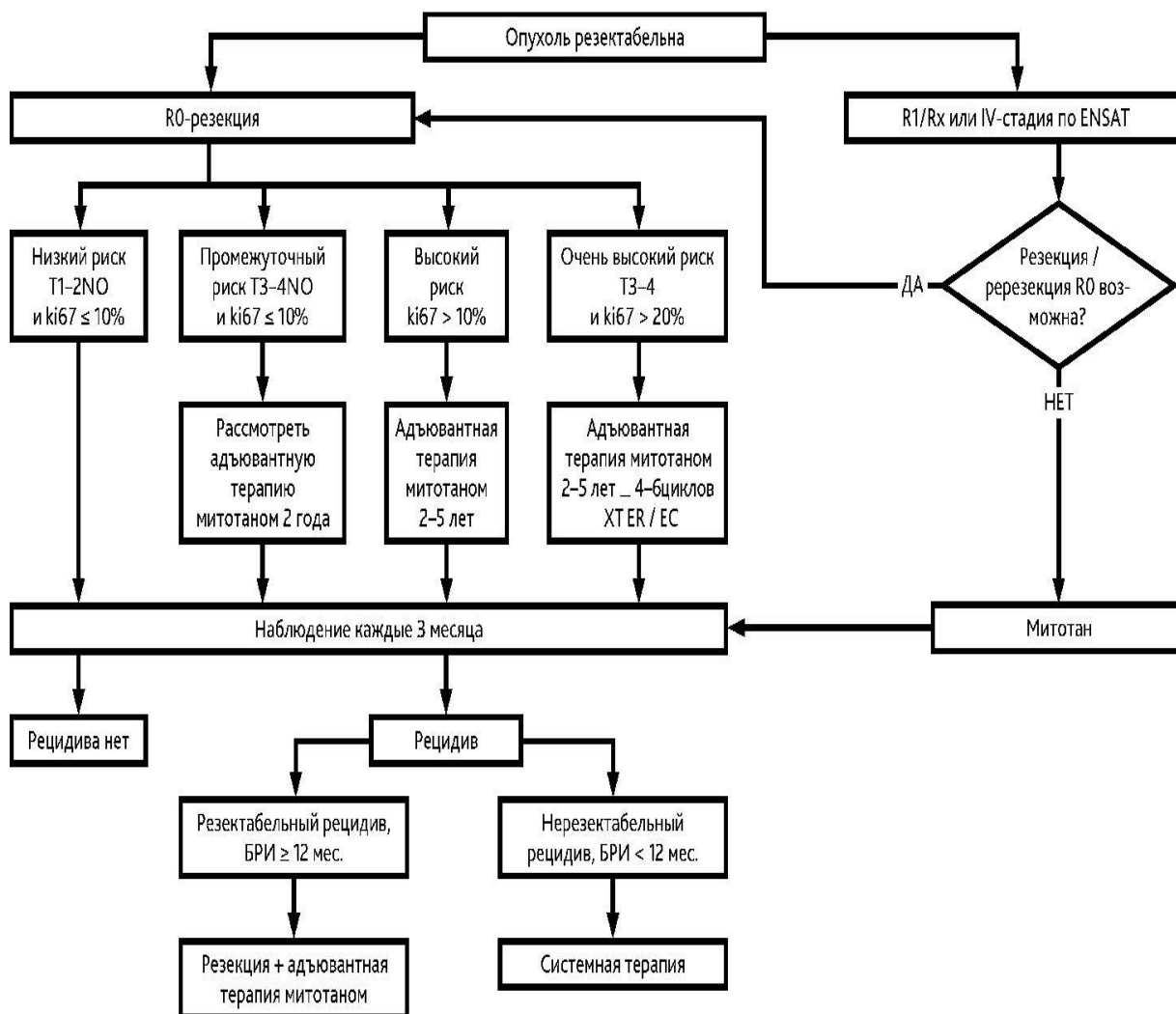


Рисунок 1. Алгоритм лечения аденокортикального рака

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, АСТ, АЛТ);
3. Определение уровня гормонов в крови в утренние часы (кортизол, альдостерон, ренин, метанефрин, норметанефрин, АКТГ, стероидные гормоны) и в суточном моче;
4. Определение группы крови по системам АВО;
5. Определение резус-фактора;
6. Общий анализ мочи;
7. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
10. ВИЧ-инфекции (HIV Ag/anti-HIV) методом ИФА;
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Определение скорости клубочковой фильтрации;
13. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, забрюшинного пространства, брыжейки кишечника и надключичных л/узлов);
14. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным усилением;
15. МРТ органов забрюшинного пространства или органов брюшной полости;
16. Цитологическое исследование биоптата (образования) *;
17. Гистологическое исследование биоптата (образования) *;
18. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования) *;
19. Остеосцинтиграфия костей скелета и КТ или МРТ головного мозга показаны пациентам с симптомами, которые могут быть проявлениями метастатического процесса.
20. ЭКГ;
21. ЭхоКГ;
22. ПЭТ/КТ всего тела**;

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, мочевая кислота, СРБ, щелочная фосфатаза);

2. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
3. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
4. ПЦР на COVID-19;
5. Определение КЩС и газов крови;
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP;
11. Прокальцитонин;
12. Антитромбин III, Д-димер;
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
14. ИФТ периферической крови;
15. Молекулярно-генетические исследования методом;
16. Рентгенография придаточных пазух носа;
17. Ортопантограмма;
18. Компьютерная томография органов грудной клетки;
19. КТ головы, шеи;
20. Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
21. Бронхоскопия;
22. Колоноскопия;
23. УЗИ сосудов нижней конечности (вен и/или артерий);
24. Спирография;
25. МРТ-головного мозга;
26. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов;
27. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

* Биопсия опухоли надпочечника может быть рекомендована в случае если не было проведено ранее; при обоснованном подозрении на метастатическое (вторичное) поражение надпочечника; при подозрении на лимфопролиферативное заболевание; в случае неоперабельного метастатического опухолевого процесса перед началом лекарственной противоопухолевой терапии [40]

[https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2022/adenokortikalnyi_rak_pr2022.pdf?ysclid=m8o0i5p5ca959079040]

** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Правила организации деятельности хирургического (онкоурологического) отдела онкологического учреждения

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "онкоурология", "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований;
- клинико-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология";
- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология";

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;

- кабинет врачей;
- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

Правила организации деятельности операционного блока

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

Требования к соблюдению мер безопасности: Соблюдение всех санитарных норм и правил хирургического стационара, химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистан.

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;

- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.

- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита урологическим онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается урологическим онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному (ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения. (УД – А).

- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного. .

Приложение Б. Алгоритм действий врача

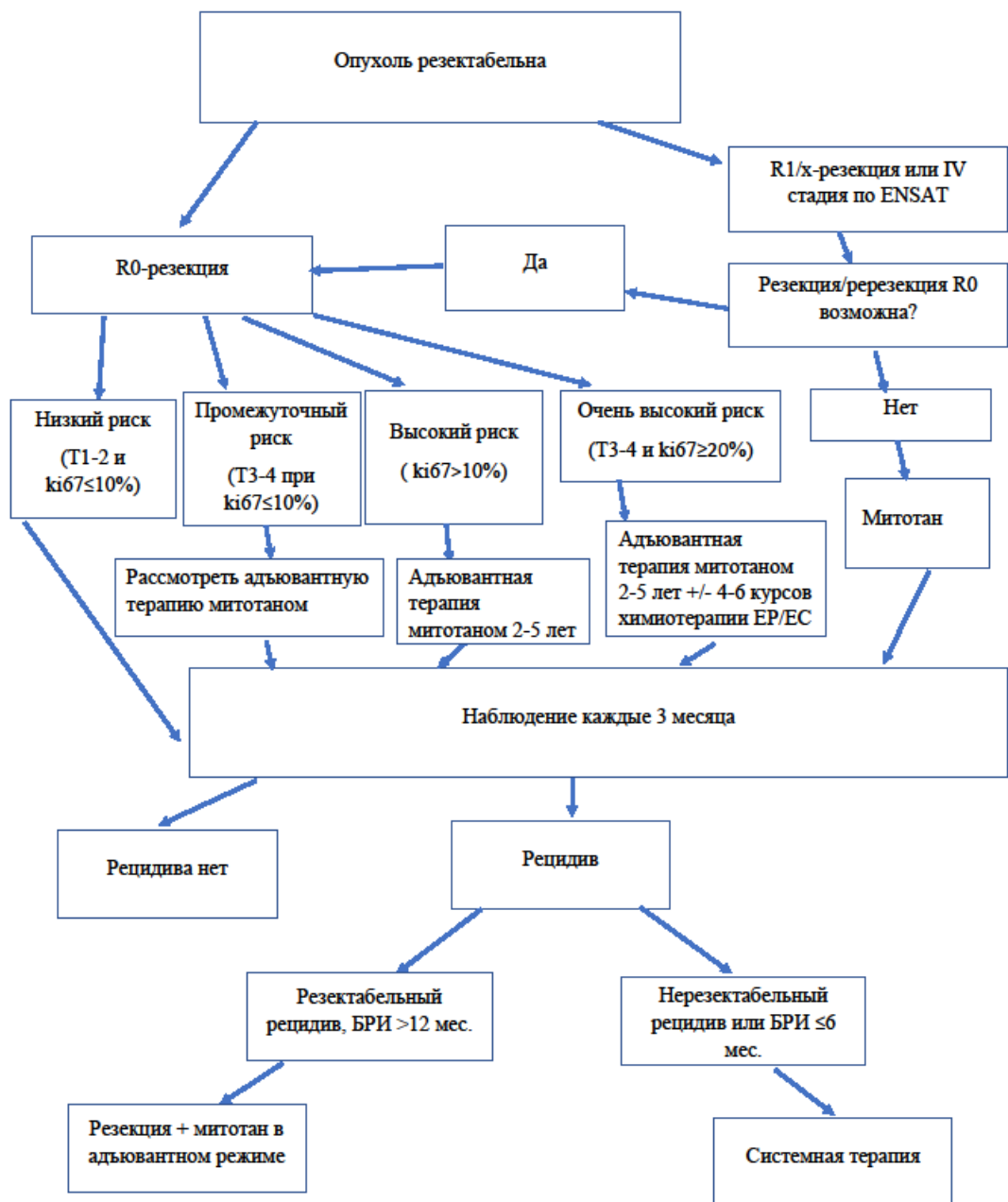


Рисунок 1. Алгоритм лечения при резектабельном АКР



Рисунок 2. Алгоритм лечения при нерезектабельном или прогрессирующем АКР

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Основная часть

Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» [34] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития [35][36].

Собственно профилактика подразделяется на [37]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [37].

Профилактика — основное направление медицины [35][38] и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического [39], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера [40]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями [41][42].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [43][44].

Медицинская реабилитация (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) (от лат. rehabilitatio, восстановление [45]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым,

двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [46][47][48].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [49].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

2.1. Виды профилактики или реабилитации

(https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0).

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни[50]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья[50]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [50].
2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность

восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [50].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

На сегодняшний день профилактики рака коры надпочечника полностью не изучен.

Все мероприятия по канцерпревенции можно условно разделить на три раздела [53].

— **Первичная профилактика:** устранение или уменьшение влияния факторов риска, повышение резистентности организма к воздействию факторов риска.

— **Вторичная профилактика:** диагностика (преимущественно посредством скрининга) и лечение заболевания на ранних доклинических стадиях.

— **Третичная профилактика:** лечение и реабилитация после проведения радикального лечения, а также своевременная диагностика метакронного рака.

В профилактике рака коры надпочечника можно потенциально выделить четыре основных направлений:

— модификация образа жизни;

— скрининг с целью выявления рака коры надпочечника на ранних стадиях заболевания;

— наблюдение за пациентами с ранее выявленными предраковыми состояниями надпочечника;

— профилактика и ранняя диагностика метакронного рака коры надпочечника после проведения радикального оперативного лечения.

Наблюдение за пациентами с предраковыми состояниями рака коры надпочечника.

Вторичная профилактика рака коры надпочечника представляет собой комплекс мер по наблюдению пациентов с предраковыми состояниями надпочечника. Основной целью данных мероприятий является выявление опухоли на ранних стадиях опухолевого процесса.

В отличие от первичной, вторичная профилактика требует затраты значительно больших финансовых средств и медицинских ресурсов. Ее качество во многом зависит от доступности современных медицинских технологий, хорошей подготовки врачей, стандартизированных протоколов радиологической и морфологической диагностики.

Третичная профилактика:

- предупреждение, ранняя диагностика и лечение рецидивов, метастазов;
- применение полноценного режима питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика

вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, надпочечников, лимфоузлов шеи).

Профилактика и ранняя диагностика метастатического рака коры надпочечника

Для раннего выявления метастатических опухолей коры надпочечника показаны регулярные рентгенологическое (в том числе и МСКТ) и ультразвуковое исследования с частотой 1—2 раза в год.

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения рака коры надпочечника, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Первичная профилактика АКР отсутствуют.

С целью профилактики рака коры надпочечника рекомендуется:

- своевременно и полноценно лечить урологические заболевания;
- беречь поясницу от травм;
- отказ от курения, от злоупотребления алкогольных напитков;
- борьба с ожирением;
- воздержаться от воздействия определенных химикатов, таких как асбестов, кадмий, бензин, органические растворители и определенные гербициды;
- регулярно проходить профилактические обследования (анализ мочи и УЗИ почек и надпочечники).
- избегать контактов с канцерогенами и токсическими химическими веществами;

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

3) Скрининг рака коры надпочечника

Широкомасштабные национальные популяционные программы скрининга рака коры надпочечника не существуют и массовый популяционный скрининг рака не ведет к снижению смертности и экономически неэффективен.

В Узбекистане нет национальных программ скрининга рака коры надпочечника.

4) Вторичная профилактика - Вторичная профилактика прогрессирования АКР заключается в надлежащем лечении и регулярном обследовании пациентов в полном объеме. Для вторичной профилактики используются ультразвуковые, радиологические (МСКТ/МРТ) и лабораторные исследования (общий, биохимический анализ крови, анализ мочи).

5) Третичная профилактика или реабилитация рака коры надпочечника:

Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать онколога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.
- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

6). Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется после завершения лечения по поводу рака коры надпочечника для раннего выявления прогрессирования заболевания с целью раннего начала лекарственной терапии, повторной операции при рецидиве опухоли, а также выявления метастатических опухолей соблюдать следующую периодичность контрольных обследований:

после выполнения радикальных операций – Всем пациентам с АКР рекомендуется регулярное обследование, включающее (1) визуализирующие исследования органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки, (2) лабораторные исследования гормональной опухолевой секреции. В течение первых 2-х лет от момента постановки диагноза после радикального хирургического лечения обследование проводят не реже 1 раза в 2-3 месяца, далее – не реже 1 раза в 3 – 6 месяцев в течение последующих 3х лет. После 5-ти лет безрецидивного течения АКР интервалы могут быть увеличены до 6-12 месяцев. В случае распространенного/прогрессирующего АКР решение об оптимальной периодичности обследования принимается индивидуально; как правило, оно проводится не реже 1 раза в 2-3 месяца [1, 8, 9];

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: объем обследования при визитах:

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование.

2. Общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический (по клиническим показаниям).
3. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
4. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

Регулярное стадирование опухолевого процесса в динамике необходимо для своевременной коррекции лечебной тактики и прогнозирования течения заболевания. Определение распространенности опухолевого процесса – выявления локо-регионарного рецидива или отдаленного метастазирования – проводится на основании КТ легких, КТ или МРТ головного мозга и брюшной полости, сцинтиграфии и МРТ костей, ПЭТ/КТ. До настоящего времени нет опубликованных исследований, посвященных оптимальной периодичности обследования при АКР. В связи с этим рекомендации основаны на мнении экспертов Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology) и ENSAT.

Всем пациентам с АКР и ФХЦ показано регулярное проведение лабораторных тестов для определения гормональной опухолевой секреции, что способствует раннему выявлению рецидива/прогрессирования заболевания. Очевидно, что биохимической оценке, в первую очередь, подлежат стероидные гормоны и/или метаболиты, которые присутствовали во время диагностики исходной опухоли. Тем не менее, ряд экспертов целесообразно оценивать весь стероидный спектр коры надпочечников, так как некоторые АКР могут с течением времени изменять функциональную активность [9].

Всем пациентам с АКР, получающим терапию митотаном, **рекомендуется** регулярное определение концентрации митотана в крови. Целевой диапазон концентрации митотана в крови составляет 14 – 20 мкг/мл [8, 43] (см. также Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4

Узкий терапевтический диапазон митотана обуславливает необходимость регулярного мониторинга его концентрации в плазме крови. Определение уровня митотана в плазме оптимально проводить в утренние часы через, по крайней мере, 12 часов от момента последнего его приема.

На старте или при возобновлении терапии митотаном, до тех пор, пока его концентрация не достигла целевого уровня > 14 мкг/мл, следует проводить мониторинг не реже 1 раза в 3-4 недели; в дальнейшем после достижения и стабильного сохранения терапевтической концентрации в крови достаточно измерять уровень митотан в плазме каждые 4–12 недель.

На старте или при возобновлении терапии митотаном, до тех пор, пока его концентрация < 14 мкг/мл, целесообразно проводить постепенную эскалацию суточной дозы при нормальной переносимости до достижения терапевтического

диапазона. При подборе оптимальной дозы митотана необходимо учитывать особенности его фармакокинетики, в частности, высокую липофильность, обуславливающую депонирование в жировой ткани и медленное высвобождение в кровь в дальнейшем.

Большинство пациентов отмечает те или иные побочные эффекты митотана, выраженность которых коррелирует, как правило, с его концентрацией в крови. Тем не менее, некоторые желудочно-кишечные побочные эффекты (такие как диарея), по-видимому, в большей степени коррелируют с пероральной дозировкой, чем с уровнем в плазме, и встречаются чаще в начале лечения [8]. Нежелательные явления неврологического характера чаще возникают при превышении концентрации 20 мкг/мл [20,21]. Поэтому многие эксперты рекомендуют поддерживать концентрацию в плазме ниже 20 мкг/мл. Однако есть данные о том, что более высокие уровни митотана в плазме также могут быть связаны с более высокой эффективностью. Кроме того, некоторые пациенты не испытывают соответствующих нежелательных явлений даже при уровнях в плазме значительно выше 20 мкг/мл.

Всем пациентам с АКР, получающим терапию митотаном, рекомендуется регулярное обследование на предмет нежелательных явлений, и своевременное их лечение [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4

Помимо надпочечниковой недостаточности лечение митотаном может сопровождаться множеством потенциальных нежелательных явлений. Всем пациентам с АКР, получающим терапию митотаном необходимо проводить регулярное обследование на предмет нежелательных явлений. Важность своевременного их выявления и купирования очевидна [9].

2.4. Методы и процедуры реабилитации:

цель реабилитации рака коры надпочечника :

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

1. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

1.1. Предреабилитация

- Всем пациентам с АКР **рекомендуется** проведение предреабилитации. Предреабилитация значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения АКР.

Предреабилитация включает физическую подготовку (лечебную физкультуру, ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение психологической поддержки в плане предреабилитации у всех пациентов с АКР, которым планируется хирургическое лечение [55].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: психологическая поддержка в плане предреабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической предреабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.

2. Реабилитация после хирургического лечения

2.1. Первый этап реабилитации

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к уменьшению выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной электростимуляции (акупунктуры) [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения АКР [57].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: тактика fast track rehabilitation и ERAS, включающая комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизация и вертикализация) пациентов, уже с 1–2-х суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных

госпитализаций. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений. Тактика fast track эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- **Рекомендуется** комплексный fast-track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической адреналэктомии [28].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: комплексный fast-track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической адреналэктомии позволяет сократить длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, продолжительность госпитализации. Кроме того, данная стратегия позволяет лучше контролировать болевой синдром и удовлетворенность пациента хирургическим лечением.

- **Рекомендуются** ранняя вертикализация и активизация пациентов после хирургического лечения с целью улучшения функциональных возможностей в раннем послеоперационном периоде [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции [59].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: проведение 20-минутных сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции, уменьшает интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшая качество жизни.

2.2. Второй и третий этапы реабилитации

- **Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни пациента, психологического состояния, контроля массы тела [30].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: аэробные нагрузки следует проводить длительностью 150 мин в неделю и силовые – 2 раза в неделю.

- **Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 мин в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с медикаментозной терапией для снижения болевого синдрома у пациентов с АКР [32].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности

доказательств – 1).

2.3. Третий этап реабилитации

- **Рекомендован** массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, выраженности слабости всем пациентам [33].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

3. Реабилитация при лучевой терапии

- Пациентам с АКР на фоне лучевой терапии **рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой), что увеличивает плотность костной ткани, позволяет проводить профилактику слабости, повышает выносливость пациента, улучшает качество жизни [34].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика рака коры надпочечника приводит к уменьшению вероятности заболеть с раком путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных и предопухолевых, доброкачественных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению рака коры надпочечника в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от рака коры надпочечника высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным раком коры надпочечника, которые получают и/или завершили хирургическую и медикаментозную терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного вовремя и после операции, специфической цитостатической терапии.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, с целью предотвращения развития рака коры надпочечника. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);
- Пациентам после завершения специфической хирургической и медикаментозной терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Реабилитационные процедуры проводится:

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, кожные покровы, состояние живота, стула)
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства
- КТ живота/таза для каждые 6 мес.

2 год от окончания терапии (каждые 6 мес.):

- осмотр (рост/вес, кожные покровы, состояние живота, стула)
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства
- КТ живота/таза

3 год от окончания терапии (каждые 12 мес.):

- осмотр (рост/вес, кожные покровы, состояние живота, стула)
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства
- КТ живота/таза

4 год от окончания терапии (каждые 12 мес.):

- осмотр (рост/вес, кожные покровы, состояние живота, стула)
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства
- КТ живота/таза

5 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катamnестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с раком коры надпочечника должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-онкоуролога, врача-онколога, врача-эндокринолога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака коры надпочечника. Осмотр пациентов врачом- онкоурологом, врачом-онкологом, врачом-эндокринологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака коры надпочечника включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после заверенных циклов операции и/или медикаментозной терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений медикаментозной и лучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с раком коры надпочечника рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевины, мочевая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Определение уровня гормонов в крови в утренние часы (кортизол, альдостерон, ренин, метанефрин, норметанефрин, АКТГ, стероидные гормоны) и в суточном моче;
- УЗИ ОБП+почек, забрюшинного пространства, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
- Рентген исследование грудной клетки;
- МСКТ ОБП, забрюшинного пространства, малого таза или ПЭТ/КТ всего тела;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- Определение КЩС и газов крови;
- КТ головы, шеи, грудной клетки;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография.
- МРТ-головного мозга
- УЗИ шеи и плевральной полости;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по МСКТ и/или МРТ и/или ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Пациентам, завершившим лечение по поводу рака почки с достижением полной ремиссии, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача- онкоуролога или врача- онколога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

МСКТ/МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был подтвержден полный ответ/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при раке коры надпочечника, следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, медикаментозных и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеваниям или фактором риска рака коры надпочечника.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Методы, подходы и процедуры диагностики и паллиативного лечения [28] [<https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/03/naczialnoe-rukovodstvo-po-palliativnoj-mediczineczitirovanie-.pdf>]:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной операции, паллиативных курсов таргетной, иммуно терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативного оперативного лечения, паллиативных курсов таргетной, иммуно терапии, лучевой и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

Критерии установления диагноза злокачественные опухоли надпочечника включают :

1. жалобы пациента;
2. данные индивидуального и семейного анамнеза;
3. результаты физикального обследования;
4. результаты лабораторных, инструментальных и иных диагностических исследований.

Диагностика феохромоцитомы (ФХЦ).

Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:

-симптомы ФХЦ, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость);

-инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ); -симптомы ФХЦ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты дофамина, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

-отягощенный семейный анамнез; -наличие ФХЦ в анамнезе у пациента;

-наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ.

Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ необходимо наличие

метастатического поражения паренхиматозных органов или костей.

Диагностика неметастатического АКР осуществляется в случае выявления опухоли надпочечника. С этой точки зрения диагностика АКР рассматривается в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно (инциденталомы). Термин «инциденталома надпочечника» является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [52] [DOI: [10.1007/s12022-020-09654-x](https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x)]. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активным; исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность; быть злокачественным или доброкачественным.

Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23:00) и последующим определением
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17-β-эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и/или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;
- УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ/КТ головного мозга с в/в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ-КТ;
- ангиографию (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ) (по показаниям);
- определение уровня MSI в опухоли (ПЦР, ИГХ) при местнораспространенном или метастатическом раке коры надпочечника.

Диагностика местнораспространенного или метастатического рака как правило не вызывает трудностей, иногда проводится дифференциальная диагностика с опухолями печени, почки, забрюшинными неорганными опухолями.

При АКР небольших размеров с массивным отдаленным метастатическим поражением может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики с другой злокачественной опухолью с метастазом в надпочечнике (например, рака легкого).

Жалобы и анамнез:

Наиболее важным этапом диагностики ФХЦ - своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования. Заподозрить ФХЦ можно при симптомах, проявляющихся после приема некоторых препаратов (Табл. 33) [2].

Таблица 33. Лекарства, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ.

Группа препаратов	Пример
Блокаторы дофаминовых D ₂ – рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства))	Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиапирид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах-селективные)*	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенидат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, трамадол, петидин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы МАО	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	АКТГ, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий

*- при блокаде β₂-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов возникает парадоксальное повышение АД

(феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции).

Жалобы пациентов с гормонально-активным АКР определяются характером секреторного спектра опухоли:

- гиперкортицизм: общая слабость, головные боли, диспластичное (центрипетальное) ожирение, артериальная гипертензия, мышечная слабость, матронизм, «климактерический горбик», яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.), нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, сахарный диабет, и др.;
- гиперандрогенемия: у женщин гирсутизм, нарушения менструального цикла, увеличение клитора; повышение жирности и нечистота кожи;
- гиперэстрогенемия: импотенция, гинекомастия у мужчин, метроррагии у женщин в постменопаузе;
- гиперальдостеронизм: артериальная гипертензия, не корригируемая многокомпонентной терапией, мышечная слабость.

Гормонально-неактивные АКР могут проявляться неспецифическими жалобами на дискомфорт/болью в животе или спине, ощущение переполнения в животе, наличие объемного образования в брюшной полости, определяемого самостоятельно при ощупывании живота.

В 10-15% всех случаев пациенты с АКР не предъявляют жалоб, в этом случае АКР первично выявляется как инциденталомы.

Физикальные обследования:

Также, показаниями для диагностики феохромоцитомы являются: отягощенный семейный анамнез, наличие ФХЦ у пациента в анамнезе, наличие любых компонентов наследственных синдромов ассоциированных с ФХЦ (табл. 34).

Таблица 34. Клинические признаки синдромов, ассоциированных с ФХЦ

МЭН 2А	Медулярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	Медулярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром)	Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки.
Нейрофиброматоз I типа	Кожный нейрофиброматоз,

	гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС
--	--

- Некоторые проявления АКР, обусловленные симптоматикой гормональной гиперпродукции, могут быть выявлены при физикальном обследовании.
- Опухоль больших размеров в некоторых случаях может быть обнаружена пальпаторно. Клинические проявления могут иметь метастазы АКР в печени, легких, костях.

Лабораторные исследования:

- В качестве метода первичной диагностики ФХЦ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи, развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму.
- Для определения метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях рекомендуется использовать метод жидкостной хроматография с масс-спектрометрией или электрохимический анализ.
- Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов.
- Всем пациентам с положительным результатом тестирования рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ.

Таблица 35. Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

Препарат (группа препаратов)	Плазма		Моча	
	Норметанефри н	Метанефри н	Норметанефри н	Метанефри н
Ацетаминофен	++	-	++	-
Лабетолол	-	-	++	++
Соталол	-	-	++	++
α-Метилдопа	++	-	++	-
Трициклические антидепрессанты	++	-	++	-
Буспирон	-	++	-	++
Феноксibenзами н	++	-	++	-
Ингибиторы	++	++	++	++

МАО				
Симпатомиметики	+	+	+	+
Кокаин	++	+	++	+
Сульфасалазин	++	-	++	-
Леводопа	+	+	++	+

++ высокое увеличение; + умеренное увеличение; - без увеличения

Лабораторные исследования при АКР:

- подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (в 23:00) и последующим определением кортизола в сыворотке крови в утренние часы;
- определение АКТГ в сыворотке крови в утренние часы;
- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- определение стероидных гормонов сыворотки крови (дегидроэпиандростерон сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон, 17-β-эстрадиол у мужчин и женщин в менопаузе);
- определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (у пациентов с АГ и / или гипокалиемией);
- развернутый клинический и биохимический анализы крови, расширенную коагулограмму;

Инструментальные исследования [24] [DOI: [10.1016/j.humpath.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001)]:

Топическая диагностика ФХЦ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.

Основные инструментальные исследования при опухолях надпочечника:

- УЗИ органов брюшной полости;
- МСКТ органов брюшной полости с в / в контрастированием;
- R-графию органов грудной клетки (по показаниям);
- МСКТ органов грудной клетки;
- сцинтиграфию костей скелета (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета);
- МРТ / КТ головного мозга с в / в контрастированием (при подозрении на метастатическое поражение головного мозга);
- ПЭТ/КТ (по показаниям);
- ангиография (для оценки инвазии крупных сосудов, опухолевого тромбоза почечной вены и НПВ);
- определение уровня MSI в опухоли (ПЦР, ИГХ) при местнораспространенном или метастатическом раке надпочечника.

NB! При местно-распространенном процессе, или сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта возникает необходимость в проведении обследования данных органов, где применяются ЭФГДС, ирригоскопия, фиброколоноскопия.

NB! Остеосцинтиграфия и КТ головного мозга показаны пациентам с III- IV стадией рака коры надпочечника, а также больным с симптомами, которые могут быть проявлениями метастатического процесса.

- УЗИ почек и забрюшинного пространства, УЗИ органов брюшной полости – выявление образования на начальной стадии, на основании которого решается дальнейшее углубленное обследование;
- ЭхоКГ – назначается пациентам с сопутствующей кардиальной патологией или подозрении на наличие тромба в предсердии;
- УЗДГ сосудов почек, надпочечников и нижней полой вены (при подозрении на наличие тромба) и/или МРТ; для оценки распространения опухолевого тромба и состояние кровотока в исследуемой зоне;
- УЗДГ сосудов нижних конечностей – при планировании оперативного вмешательства на опухоль надпочечника для исключения тромбоза вен нижних конечностей;
- УЗИ органов малого таза – оценка состояния органов малого таза;
- Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях – для исключения легочных изменений при подготовке пациента к оперативному вмешательству;
- МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным усилением – назначается в качестве дообследования при выявлении на УЗИ образований неясной этиологии;
- МРТ органов брюшной полости (с контрастированием) – для определения характера новообразования, изучения распространенности опухолевого тромба в нижнюю полую вену, если не удалось получить четкой информации при КТ исследовании; также показано пациентам с аллергией на внутривенный контраст, и беременным без нарушения функции почек;
- КТ грудной клетки – необходимо для уточнения распространенности процесса в легкие, плевру, кости грудной клетки;
- КТ органов малого таза – в случае невозможности проведения МРТ исследования (по причине металлических имплантов у пациента, установленный кардиостимулятор и т.д.);
- КТ головного мозга – при подозрении на метастазы в головной мозг, при наличии любой мозговой симптоматики, так как одной из частых локализаций метастазов при АКР является головной мозг.

Таблица 36. Рекомендации [40, 47] [https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2022/adenokortikalnyi_rak_pr2022.pdf?ysclid=m8o0i5p5ca959079040] [[klinicheskie rekomendacii. feohromocitoma-paraganglioma.pdf](#)]:

Рекомендация	Градация рекомендации
Топическая диагностика ФХЦ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.	Сильная (Высокая)
В качестве метода выбора в топической диагностике ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза рекомендована компьютерная томография (МСКТ), обладающая	Слабая (Низкая)

лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ.	
МРТ рекомендовано пациентам при парагангиомах головы и шеи, а также, при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.	Сильная
Сцинтиграфия с ¹²³ I- или ¹³¹ I- метайодбензилгуанидином (I-МЙБГ) рекомендована при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ головы и шеи), или рецидивирующую ФХЦ, при перспективе терапевтического использования ¹³¹ I-МЙБГ.	Слабая (Высокая)
При метастатической ФХЦ рекомендована позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ\КТ), которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с ¹²³ I-МЙБГ.	Слабая
Рекомендуется всем пациентам с опухолью надпочечника для диагностики злокачественного потенциала опухоли провести оценку количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (КУ) при отсутствии абсолютных противопоказаний к проведению КТ	Сильная (Высокая)
Рекомендуется пациентам с подозрением на опухоль надпочечника и наличием противопоказаний к выполнению КТ с контрастным усилением провести МРТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства в рамках первичной диагностики	Слабая (Низкая)
Рекомендуется пациентам с опухолью надпочечника неопределенного злокачественного потенциала по данным КТ (размер до 4 см, с высокой нативной плотностью более 10-15 ед. Н или мозаичной плотностью) выполнить позитронную эмиссионную томографию с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (¹⁸ ФДГ-ПЭТ/КТ). Высокая метаболическая активность (SUV более 3,5 или в 1,5 раза больше SUV печени) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли	Сильная
Рекомендуется пациентам с опухолью надпочечника с высоким злокачественным потенциалом по данным КТ (размер более 4 см с высокой нативной плотностью, признаками инвазии) выполнить ПЭТ/КТ или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием, для определения распространенности опухолевого процесса.	Сильная

<p>Рекомендуется пациентов с КТ-признаками доброкачественной опухоли надпочечника (однородные по структуре низкоплотные опухоли менее 10 ед. Н в нативную фазу исследования, размером до 4 см), отсутствием гормональной активности и пациентов с доказанным по КТ в течение 2-х лет отсутствием роста опухоли и клинических проявлений, исключить из дальнейшего активного наблюдения.</p>	Сильная
<p>Выполните остеосцинтиграфии костей скелета; КТ или МРТ головного мозга, при подозрении на их метастатическое поражение</p>	Слабая
<p>Не выполняйте пункционной биопсии (тонкоигольной или трепан-биопсии) опухоли надпочечника для морфологической верификации. Информативность данного метода низкая для дифференциальной диагностики опухолей надпочечников. Биопсия опухоли надпочечника может быть рекомендована:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при обоснованном подозрении на метастатическое (вторичное) поражение надпочечника; • при подозрении на лимфопролиферативное заболевание; <p>в случае неоперабельного метастатического опухолевого процесса перед началом лекарственной противоопухолевой терапии.</p>	Сильная

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

2) Паллиативное немедикаментозное лечение (<https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/03/nacizionalnoe-rukovodstvo-po-palliativnoj-mediczineczitirovanie-.pdf>):

Режим:

- режим 3 (общий) свободный (минимизация воздействия повреждающих печень факторов - алкоголь, курение, воздействие гепатотоксичных лекарств и других веществ ит.д.);
- диета – стол №15.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55

– >70

– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с $\text{MHO} \geq 2.0$ (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Паллиативное медикаментозное лечение

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

На стационарном уровне проводится в условиях круглосуточного стационара или стационара дневного пребывания. Используются препараты, предназначенные для инъекционного введения (таргетная терапия или лечение иммуноонкологическими препаратами)

При злокачественной ФХЦ симптомы гормональной гиперпродукции рекомендуется купировать блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозином).

Блокаторы кальциевых каналов чаще всего применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля артериального давления у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы. Некоторые специалисты предполагают их использовать как препарат первой линии.

β -адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов. Применение β -адреноблокаторов без предварительного использования α -адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики. Не существует обоснованных доказательств о предпочтительном применении селективных β -адреноблокаторов над неселективными.

Не рекомендуется применение лабеталола в качестве первоначальной терапии вследствие более мощного β -эффекта ($\alpha:\beta$ в соотношении 1:5). На небольшой период времени перед операцией могут применяться блокаторы синтеза катехоламинов, в том числе в комбинации с α -адреноблокаторами [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)]. Некоторые специалисты считают, что пациентам с нормальным артериальным давлением могут не назначаться $\alpha 1$ -адреноблокаторы [65] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)].

- **Не рекомендуется** проведение адъювантной терапии пациентам с адренокортикальной опухолью неопределенного злокачественного потенциала [10, 21] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007)].
- **Не рекомендуется** проведение адъювантной терапии митотаном пациентам с низким риском рецидива (T1-2N0 и ki67 \leq 10%) после R0-резекции, согласно результатам рандомизированного исследования ADIUVO.
- **Рекомендуется** назначение адъювантной терапии митотаном при уровне ki67 $>$ 10% в течение 2-5 лет.
- **Рекомендуется** принимать индивидуальное решение о возможности проведения адъювантной терапии АКР у пациентов с промежуточным риском рецидива/прогрессирования (T3-4 при уровне ki67 \leq 10%).

Рекомендуется всем пациентам, которым показана терапия митотаном, начинать лечение с небольших доз с постепенной эскалацией, под контролем состояния пациента, переносимости лечения, концентрации митотана в плазме крови [21, 30,33,48] [DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007), doi: [10.1210/jc.2008-0579](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0579) ,DOI: [10.1007/s40618-013-0049-2](https://doi.org/10.1007/s40618-013-0049-2)]

Таблица 37. Побочные эффекты митотана

Симптомы	Частота
Гастроинтестинальные: тошнота, рвота, диарея	Очень часто
ЦНС: сонливость, заторможенность, атаксия, дизартрия, головокружение, депрессия, снижение памяти, полинейропатия	Очень часто
Надпочечниковая недостаточность	Очень часто
Вираз печеночных ферментов (в основном ГГТП)	Очень часто
Увеличение уровня связывающих белков	Очень часто

Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Очень часто
Увеличение времени кровотечения	Очень часто
Индукция микросомальных печеночных ферментов, увеличивающих метаболический клиренс глюкокортикостероидов, барбитуратов, варфарина	Очень часто
Первичный гипогонадизм у мужчин	Часто
Гинекомастия	Часто
Кожная сыпь	Часто
Лейкопения	Часто
Аутоиммунный гепатит	Редко
Тромбоцитопения, анемия	Редко
Артериальная гипертензия	Очень редко
Диплопия, ретинопатия, катаракта, макулярный отек	Очень редко
Геморрагический цистит	Очень редко

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко *rare* ($< 1/10\ 000$), не известно (не может быть определено на основании имеющихся на сегодняшний день результатов исследований).

- **Рекомендуется** принять индивидуальное решение о возможности проведения полихимиотерапии АКР в адьювантном режиме у пациентов с очень высоким риском рецидива/прогрессирования ($ki67 \geq 20\%$ и T3-4, см. также Приложение Б Рис.1) [19, 20] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].
- **Рекомендуется** рассматривать все случаи с R2-резекцией как распространенный АКР (см. Приложение Б Рис.2).

Таблица 38. Режимы адьювантной терапии АКР

Режим	Препараты
Митотан**	ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии
EP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1 день. Курс

	каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
ЕС+М	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ карбоплатин АUC5 мг/м ² в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно

Системная терапия метастатического и неоперабельного АКР

- **Рекомендуется** пациентам с небольшой распространенностью и медленной прогрессией рассмотреть вопрос о монотерапии митотаном в комбинации с возможными циторедуктивными вмешательствами или другими методами местного воздействия (например радиологическими или интервенционными) в качестве первичного лечения (см. также Приложение Б Рис.2) [10, 19, 20, 22] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608), DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)] .
- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса, быстрым прогрессированием заболевания проводить химиотерапию по схеме этопозид**, #доксорубин**, #цисплатин** (режим приведен в таблице 39) – на фоне продолжающегося приема митотана** ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии (схема EDP-M) [22] [DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)] . Продолжительность терапии 6-8 курсов, затем продолжается поддерживающая терапия митотаном** в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл.
- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса, быстрым прогрессированием заболевания при наличии противопоказаний к назначению антрациклинов проводить цитотоксическую терапию по схеме этопозид**, #цисплатин/карбоплатин** (режим приведен в таблице 39) – на фоне продолжающегося приема митотана** ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии [22] [DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)]. Продолжительность терапии 6-8 курсов, затем продолжается поддерживающая терапия митотаном** в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл.
- **Рекомендуется** рассмотреть добавление локальных методов контроля (хирургическое лечение, стереотаксическая лучевая терапия/хирургия,

интервенционные вмешательства) у пациентов с олигометастатическим заболеванием при контроле заболевания на фоне системной терапии не менее 6 мес.

- **Рекомендуется** выполнять всем пациентам с метастатическим АКР иммуногистохимическое исследование с антителами к MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 или ПЦР для оценки статуса микросателлитной нестабильности.

Таблица 39. Режимы полихимиотерапии, используемые в качестве 1 линии терапии

Режим	Препараты
EDP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в во 2–4-й дни+ доксорубин 40мг/м ² в/в в 1-й день+ цисплатин 40мг/м ² в/в в 3-й и 4-й дни. Курс каждые 28 дней. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
EP+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
EC+M	Этопозид 100мг/м ² в/в в 1–3-й дни+ карбоплатин АUC5 в/в в 1 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Митотан**	ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии

- **Рекомендуется** пациентам с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) назначить пембролизумаб +/- митотан в качестве второй и последующих линий терапии метастатического АКР.

Продолжительность терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, но не более 2х лет.

- **Рекомендуется** пациентам с прогрессированием не ранее 6 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии по поводу метастатического АКР рассмотреть проведение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии на фоне продолжающегося приема митотана. При достижении предельно допустимой кумулятивной дозы доксорубицина (450 мг/м²), рекомендовано продолжить проведение химиотерапии по схеме EP/EC до 6-8 циклов.
- **Рекомендуется** пациентам с распространенным АКР после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии назначение комбинации #гемцитабина** и #капецитабина** до прогрессирования или неприемлемой токсичности на фоне продолжающегося приема митотана** ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии [46] [DOI: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281)].
- **Рекомендуется** рассмотреть отмену митотана в третьей и последующих линиях терапии при выраженной токсичности на фоне его приема. При его удовлетворительной переносимости рекомендуется продолжить митотан на протяжении всех последующих линий терапии.
- **Рекомендуется** пациентам с распространенным АКР при прогрессировании на платиносодержащей и гемцитабин-содержащей химиотерапии рассмотреть назначение #темозоломида +/- митотан** ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14-20 мкг/мл без перерыва между циклами химиотерапии.
- Режимы химиотерапии, применяемые во 2й и последующих линиях лечения распространенного рака коры надпочечников, представлены в таблице 40 [46] [DOI: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281)].

Таблица 40. Режимы полихимиотерапии, используемые в качестве 2 линии терапии

Режим	Препараты
GemCap+M	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в 1, 8 дни + капецитабин 1500 мг/сут внутрь ежедневно. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
GemCap+M	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в 1, 8 дни + капецитабин 1650-2000 мг/м ² /сут внутрь 1-14 день. Курс каждые 21 день. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в

	дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно
Темозоломид +М	Темозоломид 150-200 мг/м ² /сутки внутрь 1-5 дни. Курс каждые 28 дней. Одновременно с ХТ–митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно.
Пембролизумаб +/- митотан	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно 30 мин каждые 3 нед или 400 мг в/в каждые 6 нед. Целесообразно рассмотреть одновременное назначение митотана только при необходимости контроля гиперкортицизма. Продолжительность терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, но не более 2х лет.

6. Хирургическое вмешательство.

Цели лечения:

- стабилизация частичная или полная регрессии опухоли;
- улучшение общего состояния;
- увеличение общей выживаемости.

Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой рекомендуется проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера.

Наиболее распространенные лапароскопические доступы - боковой трансабдоминальный (Gagner) и задний ретроперитонеальный (Walz). Первый доступ позволяет адекватно оценить состояние брюшной полости и имеет больше возможностей для иссечения опухолей больших размеров. Задний ретроперитонеальный доступ предпочтителен для пациентов, которые оперируются повторно на органах брюшной полости или для проведения двусторонней адреналэктомии при небольших опухолях. Параганглиомы чаще бывают злокачественными и локализуются в труднодоступных местах для лапароскопического доступа. Таким образом, при параганглиоме эндоскопическая операция требует большего опыта хирурга, в большинстве случаев предпочтительна открытая операция [34] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)].

При разрыве капсулы опухоли, диссеминированные участки образования могут имплантироваться в брюшной полости и стать причиной рецидива. В связи

с этим, для проведения эндоскопического доступа должны существовать разумные ограничения по размеру опухоли с учетом сохранения ее целостности при эвакуации из брюшной полости. В рекомендациях ENDO-2014 по ФХЦ [50] [DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)] предложено 6 см считать «порогом» для эндоскопических вмешательств. В этом случае около 50% пациентов должны оперироваться открытым способом, тем не менее, известно, что в настоящий момент около 90% вмешательств в специализированных клиниках выполняются эндоскопически. 8 см - размер опухоли, при котором отказ от эндоскопического вмешательства в большей степени соответствует принятой на современном этапе хирургической тактике. Более целесообразно в каждом конкретном случае оценивать перспективу эндоскопического доступа исходя из тщательного анализа топических данных и критичной самооценки хирургического опыта в отношении ФХЦ.

С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса).

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитомы выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты для лечения нейробластомы. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключение составляют костные метастазы.

Рекомендуется провести хирургическое лечение больных с АКР в специализированном центре, имеющем в составе хирургов, онкологов, радиологов, специалистов по лучевой диагностике, морфологов. Учреждение, где проводится хирургическое лечение больного с АКР, должно иметь опыт хирургии печени, поджелудочной железы, сосудистой хирургии, либо иметь возможность включения в операционную бригаду соответствующих специалистов.

Рекомендуется всем пациентам с АКР I–III стадии по ENSAT и при возможности R0-резекции в специализированном центре провести хирургическое лечение. Объем операции при АКР – адреналэктомия в пределах здоровых тканей, без нарушения целостности капсулы опухоли. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо. Рекомендуется всем пациентам выполнить оперативное пособие в кратчайшие сроки после проведения полноценной диагностики и стадирования опухолевого процесса [32] [DOI: [10.1016/j.surg.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.030)].

Рекомендуется всем пациентам с клиническим или морфологически верифицированным диагнозом АКР выполнять хирургическое лечение соблюдая следующие принципы:

- выполнение радикальной адреналэктомии в пределах здоровых тканей;
- сохранение целостности капсулы опухоли;

- доступ операции при АКР – лапаротомный (различные виды лапаротомии или тораколапаротомия);
- выполнение тромбэктомий из почечной вены, нижней полой вены и камер сердца при опухолевом тромбозе ;
- выполнение лимфодиссекции в аортокавальной зоне и зоне ворот почки .

Пациентам с клиническим диагнозом АКР может **рекомендоваться** выполнение эндоскопической (лапароскопической, ретроперитонеоскопической) адреналэктомии при обязательном сочетании всех следующих факторов: размер опухоли менее 6 см, I и II стадия заболевания по ENSAT (отсутствие признаков инвазии опухоли в окружающие структуры), достаточный опыт у хирурга и лечебного учреждения по лечению больных с АКР и видеондоскопических вмешательств. При большей распространенности процесса эндоскопическая операция противопоказана, так как возможность выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии и резекции соседних органов ограничена, радикальность вмешательства сомнительна [21] [DOI: [10.1016/j.eururo.2010.06.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.024)].

Рекомендуется пациентам с резектабельными формами местного рецидива или при солитарных/единичных метастазах, возникших после операции, выполнить повторную R0-резекцию как наиболее эффективный и предпочтительный вариант лечения, обеспечивающий наиболее длительный безрецидивный период или продолжительность жизни (см. также Приложение Б Рис.1). Безрецидивный период более 1 года после первой операции является благоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении рецидивов или метастазов АКР. Больные с ранним рецидивом (менее 6 мес.) после R0 операций как правило не являются кандидатами на повторную операцию. Целесообразность повторных операций при рецидивах или метастазах определяется индивидуально, мультидисциплинарным консилиумом, с учетом распространенности процесса, возможности достижения полной циторедукции, биологических особенностей опухоли и возможности консервативного лечения [18, 44, 58, 64] [DOI: [10.1016/s0039-6060\(97\)90229-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90229-4) , <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455322/> , DOI: [10.1210/jc.2012-2559](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2559), DOI: [10.1007/s10434-999-0719-7](https://doi.org/10.1007/s10434-999-0719-7)]. Лапароскопические операции не рекомендуются при рецидивном АКР. Хирургическое лечение при метастатическом АКР редко приводит к излечению, но может быть ассоциировано с увеличением продолжительности жизни. При метастатическом АКР для выбора больных на хирургическое лечение необходимо учитывать прогностические факторы: количество метастатических локализаций и высокий митотический индекс [14] [DOI: [10.1210/jc.2006-0706](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0706)]. Не рекомендуется рутинное выполнение паллиативной R2 адреналэктомии при метастатическом АКР. При гормонально-активной опухоли, сопровождающейся тяжелыми соматическими проявлениями гиперкортицизма, может быть оправдана тактика, направленная на максимальную циторедукцию. Всем пациентам с АКР и гиперкортицизмом (манифестным или субклиническим) **рекомендуется** проведение заместительной терапии надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде [28, 53, 71] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125> , <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-005-4024-6>] выполнение

комбинированных адреналэктомий при инвазии опухоли в окружающие органы и структуры;

7. Паллиативная помощь:

• Паллиативная помощь:

• При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом».

• При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся кровотечением».

Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности при лечении митотаном

Рекомендуется всем пациентам, получающим терапию митотаном, проводить заместительную терапию надпочечниковой недостаточности. В случае гиперкортицизма необходимость проведения заместительной терапии должна обсуждаться индивидуально. Оптимальными препаратами являются гидрокортизон. Прием митотана приводит к индукции печеночного клиренса стероидов и повышению уровня кортизол-связывающего глобулина в крови, в связи с этим необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [39, 43, 48] [doi: [10.1210/jc.2008-0579](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0579) , DOI: [10.1007/s40618-013-0049-2](https://doi.org/10.1007/s40618-013-0049-2)] . Заместительную терапию надпочечниковой недостаточности, обусловленной приемом митотана, как правило, начинают с первого дня его применения. Наиболее распространенной стратегией является старт терапии с использованием полной заместительной дозы глюкокортикоидов, которая должна, как минимум, в два раза превышать стандартную. Альтернативная стратегия состоит в том, чтобы начать заместительную терапию в редуцированной дозе – 20 мг/сут гидрокортизона с постепенной эскалацией в течение нескольких недель. Суммарная доза гидрокортизона обычно составляет 50 мг/сут, однако некоторым пациентам требуются суточные дозы до 100 мг. У некоторых пациентов, получающих митотан, могут наблюдаться симптомы минералкортикоидной недостаточности (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипотония, слабость), несмотря на применение глюкокортикоидов в полной заместительной дозе. В этом случае необходимо решить вопрос о добавлении к терапии флудрокортизона, с учетом клинической картины, уровня электролитов и ренина/активности ренина плазмы.[27] [doi: [10.21037/tcr.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.28)].

Антирезорбтивная терапия

Рекомендуется пациентам с АКР и костными метастазами проводить антирезорбтивную терапию [28,29] [DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)]. Метастазы в кости у пациентов с АКР ассоциированы с низким качеством жизни из-за болевого синдрома, в также с возникновением патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии. В ходе нескольких рандомизированных исследований III фазы было показано, что ингибиторы костной резорбции, такие как бисфосфонаты и деносуаб, эффективны у пациентов с метастазами в кости при первичных злокачественных новообразованиях молочной железы, предстательной железы, легких. Достаточных данных для пациентов с АКР в настоящее время нет. Однако, основываясь на этих результатах, лечение пациентов с костными метастазами любых раков с помощью антирезорбтивной терапии стало общепринятой практикой. Поэтому у пациентов с АКР и костными метастазами целесообразно назначать бисфосфонаты в лечебных дозах в сочетании с потреблением кальция и витамина D.

Лучевая терапия:

Дистанционная лучевая терапия

- Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключения составляют костные метастазы.
- Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему. **Рекомендуется** пациентам с костными метастазами АКР решить вопрос о проведении паллиативной лучевой терапии с целью уменьшения болевого синдрома. Лучевая терапия может проводиться различными режимами фракционирования – 24Гр за 6 фракций за 2 недели, 30Гр за 10 фракций за 2 недели, 8Гр за 1 фракцию [29] [DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].
- Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время известно, что ДЛТ является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему (30–40 Грей). Исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3D-планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.
- ДЛТ может применяться в дополнение к терапии митотаном** на индивидуальной основе у пациентов после R1 резекции в ранние сроки после операции (в течение месяца) при невозможности повторной операции. Следует учитывать, что проведение ДЛТ может усложнить повторные хирургические вмешательства. В связи с чем ДЛТ не должна назначаться рутинно, вопрос о ее проведении должен решаться на индивидуальной основе [19,23,30,37,62] [DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), DOI: [10.1677/erc.1.1315](https://doi.org/10.1677/erc.1.1315), DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007), DOI: [10.1210/jc.2012-2367](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2367), DOI: [10.1016/j.ijrobp.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.007)].

Показания к лучевой терапии:

Морфологически установленный диагноз злокачественного новообразования; при рецидивах, продолженном росте опухоли или прогрессирование заболевания после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения

Противопоказания к лучевой терапии:

- декомпенсированное общее состояние по сопутствующей соматической патологии (сердечно сосудистая, дыхательная, мочеполовая, пищеварительная и т.п.);
- общесоматическое инкурабельное состояние больного вызванное онкологическим процессом;

Целевая функция лучевой терапии:

- паллиативная лучевая терапия;

Симптоматическая лучевая терапия:

- профилактическая лучевая терапия.

Виды лучевой терапии:

- Фотонная терапия (рентгенотерапия, тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).

Методики лучевой терапии:

- самостоятельная лучевая терапия; предоперационная лучевая терапия; послеоперационная лучевая терапия; химиолучевая терапия.

Способы лучевой терапии:

3- х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT); интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT); лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT); лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4DRT); стереотаксическая радиохирургия (SRS); стереотаксическая радиотерапия (SRT); интраоперационная лучевая терапия (IORT); брахитерапия;

Методы лучевой терапии:

- Непрерывная лучевая терапия.
- Фракционированная лучевая терапия при РОД от 1,6 Гр до 12,0 Гр 2-5 фракций в неделю:
 - стандартное фракционирование;
 - гипофракционирование;
 - гиперфракционирование;
 - ускоренное фракционирование;
 - мультифракционирование.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка: РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;

РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр; РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю

СОД 30-33 Гр; РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;

стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;

локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-45 Гр;

РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр; РОД 8,0 Гр 1-3 фракции

Подготовка к лучевой терапии:

1. Выбор позиции пациента и фиксирующих приспособлений.

2. КТ топометрия на КТ аппаратах.

3. Совмещение данных КТ и МР (ко-регистрация).

4. Контурометрия (очерчивание).

5. Компьютерное дозиметрическое планирование лучевой терапии медицинскими физиками, т.е. расчёт плана лучевой терапии.

6. Совместное обсуждение и утверждение плана лучевой терапии с медицинскими физиками (утвердить план может только лучевой терапевт-радиолог!).

Первая укладка пациента в присутствии врача и медицинского физика.

5. Дальнейшее ведение.

Режим наблюдения:

- первый год – 1 раз в 3мес;
- второй год – 1 раз в 6 мес;
- в последующие до 5 лет – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

- общий анализ крови раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- общий анализ мочи раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- биохимический анализ крови (с определением шлаков, белка, сахара) раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев
- лабораторные исследования гормональной опухолевой секреции
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, раз в 3 месяца в течении первого года, далее 1 раз в 6 месяцев;
- Рентгенография легких каждые 6 месяцев;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 12

месяцев

Динамическое наблюдение проводится после выполнения хирургического лечения целью:

- выявления наличия послеоперационных осложнений;
- выявления местных рецидивов, возникших после выполнения проведения оперативного лечения;
- выявление рецидивов в контралатеральной надпочечнике;
- выявить отдаленные метастазы.

Профилактические мероприятия: Рекомендуется ежегодное лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ, курация сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов.

Наиболее важными мерами первичной профилактики АКР являются отказ от курения и борьба с ожирением.

Всем пациентам с ФХЦ и АКР **рекомендуется** регулярное обследование, включающее (1) визуализирующие исследования органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки, (2) лабораторные исследования гормональной опухолевой секреции. В течение первых 2-х лет от момента постановки диагноза после радикального хирургического лечения обследование проводят не реже 1 раза в 2-3 месяца, далее – не реже 1 раза в 3 – 6 месяцев в течение последующих 3х лет. После 5-ти лет безрецидивного течения ФХЦ и АКР интервалы могут быть увеличены до 6-12 месяцев. В случае распространенного/прогрессирующего ФХЦ решение об оптимальной периодичности обследования принимается индивидуально; как правило, оно проводится не реже 1 раза в 2-3 месяца [8,27,29] [[doi: 10.14341/probl201460251-67](https://doi.org/10.14341/probl201460251-67), [doi: 10.21037/tcr.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.28), DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)].

Для констатации успешного удаления опухоли, лабораторное обследование должно быть выполнено после восстановительного периода (через 2-4 недели после операции) [16] [DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)]. Учитывая отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественной феохромоцитомы до этапа метастазирования, за исключением ФХЦ при мутации SDNB, целесообразно ежегодное лабораторное обследование всех пациентов. Всем пациентам с АКР, получающим терапию митотаном, **рекомендуется** регулярное определение концентрации митотана в крови. Целевой диапазон концентрации митотана в крови составляет 14 – 20 мкг/мл [45, 66] [DOI: [10.1007/s00268-001-0047-y](https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y), DOI: [10.1210/jc.2012-2374](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2374)] .

Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

9. Список использованной литературы

1. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // Проблемы эндокринологии. 2010. — №1. — С. 63-71. [Bel'tsevich D.G., Troshina E.A., Yukina M.Yu. Pheochromocytoma. Problems of endocrinology. (In Russ.) 2010;1:63-71]
2. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В. Инциденталомы надпочечников. Диагностика и дифференциальная диагностика. – Методические рекомендации для врачей первичного звена. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М. – 2014. - 16 стр.
3. Быков С.В., Быкова Н.М., Щедреева Е.Л., Литвин М.М. Случай злокачественной феохромоцитомы у пожилого мужчины. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2002. — Т. 30. — №1. — С. 80-82.
4. Коротин А.С., Кошелева Н.А., Алхимов А.В., Ребров А.П. Особенности течения злокачественной феохромоцитомы. Клиническое наблюдение // Дневник казанской медицинской школы. 2015. — Т. 2. — №8. — С. 33-36
5. Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О. и др. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников // Исследования и практика в медицине. 2016. — Т.4. — №3. — С. 19-26. doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-2>
6. Кузьмичев Д.Е., Ильина М.П., Чирков С.В., Вильцев И.М. Клинические сложности диагностики феохромоцитомы // Медицинская экспертиза и право. 2014. — №3. — С. 56-57.
7. Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала. Руководство для врачей-патологоанатомов / под ред. Ю.А. Криволапова. – М.: Практическая медицина, 2020. – 352 с.: ил.
8. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохан В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. Проблемы эндокринологии. 2014; 60(2): 51-67. doi: [10.14341/probl201460251-67](https://doi.org/10.14341/probl201460251-67)
9. Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза адренокортикального рака. Архив патологии. 2019;81(5):92-96. doi: [10.17116/patol20198105192](https://doi.org/10.17116/patol20198105192)
10. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Карманов И.Е., Перегородиев И.Н., Абгарян М.Г. Поражение нижней полой вены при адренокортикальном раке: результаты хирургического лечения. Анналы хирургии. 2016; 21 (4): 248-256.
11. Ткачук А.В. и др. Адренокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика // Архив патологии. 2021. Т. 83, №3. Стр. 10-18.
12. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н., Лысенко М.А. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013.3:19-26.
13. Adrenal Cortical Carcinoma. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK:

Wiley-Blackwell, 2017. <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>

14. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 148–154. DOI: [10.1210/jc.2006-0706](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0706)
15. Aubert S. et al. Weiss system revisited: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* 2002. Vol. 26, № 12. P. 1612–1619. DOI: [10.1097/00000478-200212000-00009](https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00009)
16. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):717-725. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>
17. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):159-168. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>.
18. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997,122:1212-1218. DOI: [10.1016/s0039-6060\(97\)90229-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90229-4)
19. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-term outcomes of adjuvant mitotane therapy in patients with radically resected adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017;102:1358–1365. doi:10.1210/jc.2016-2894 DOI: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894)
20. Bisceglia M. et al. Adrenocortical oncocytic tumors: Report of 10 cases and review of the literature // *Int. J. Surg. Pathol.* 2004. Vol. 12, № 3. P. 231–243. DOI: [10.1177/106689690401200304](https://doi.org/10.1177/106689690401200304)
21. Brix D, Allolio B, Fenske W et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010;58:609. DOI: [10.1016/j.eururo.2010.06.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.024)
22. Cawood TJ, Hunt PJ, O’Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):513-27. DOI: [10.1530/EJE-09-0234](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0234)
23. Cerquetti L, Bucci B, Marchese R, et al. Mitotane increases the radiotherapy inhibitory effect and induces G2-arrest in combined treatment on both H295R and SW13 adrenocortical cell lines. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15:623–634. DOI: [10.1677/erc.1.1315](https://doi.org/10.1677/erc.1.1315)
24. Chuang B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027-37. doi: [10.1210/jc.2005-2639](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2639)
25. Duregon E. et al. The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. Vol. 37, № 9. P. 1433–1440. DOI: [10.1097/PAS.0b013e31828d387b](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b)

- 26.Else T. Association of Adrenocortical Carcinoma with Familial Cancer Susceptibility Syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 351(1): 66–70. doi: [10.1016/j.mce.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.008)
- 27.Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2009;23(2):273-89. doi: [10.21037/ter.2019.12.28](https://doi.org/10.21037/ter.2019.12.28)
- 28.Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34. DOI: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467)
- 29.Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol. EJE.* 2018; 179(4): G1-G46. DOI: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608)
- 30.Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006; 91:4501–4504 DOI: [10.1210/jc.2006-1007](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007)
- 31.Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study Group *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189. DOI: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966)
- 32.Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 2012 152(1):123-32 DOI: [10.1016/j.surg.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.030)
- 33.Giordano T.J. et al. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting // *Hum. Pathol.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 110. P. 50–61 DOI: [10.1016/j.humpath.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001)
- 34.Goers TA, Abdo M, Moley JF, Matthews BD, Quasebarth M, Brunt LM. Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/ paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma. *Surg Endosc.* 2013;27:428–433. DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)
- 35.Goncalves J, Lussey-Lepoutre C, Favier J, et al. Emerging molecular markers of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019;80:159-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.04.003>
- 36.Grumbach M et al. NIH State-of-the-Science Statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements (2002)* Feb 4–6; 19(2) 1–23.1. [DOI:[10.4158/DSCR-2018-0565](https://doi.org/10.4158/DSCR-2018-0565)]
- 37.Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98:192–197. DOI: [10.1210/jc.2012-2367](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2367)
- 38.Hamidi O, Young WF, Inguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3296-3305. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00992>
- 39.https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=29

40. https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2022/adenokortikalnyi_rak_pr2022.pdf?ysclid=m8o0i5p5ca959079040
41. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/02/kr_adrenokortikalnyj-rak_aor_2022-okonchat-versiya-30.011.2023.docx
42. <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
43. Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer – a recurring controversy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93(10): 3730–3732. doi: [10.1210/jc.2008-0579](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0579)
44. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery*. 1992;112(6):972-979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455322/>
45. Icard P, Goudet P, Charpenay C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg*. 2001;25:891-897. DOI: [10.1007/s00268-001-0047-y](https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y)
46. Ishida E, Nakamura M, Shimada K, et al. Autopsy case prostate cancer with multiple endocrine neoplasia 2A. *Pathol Int*. 2004;54(12):918-23. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01773.x>
47. [klinicheskie rekomendacii. feohromocitoma-paraganglioma.pdf](#)
48. Krzysnik C, Petric G, Jereb B. Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p -DDD in a child. *Pediatr Hematol Oncol*. 1988;5:65-69.
49. Lam A.K. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28:213–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>
50. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun; 99(6):1915-42. 7. Lenders JW, Pacak K, Wa DOI: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498)
51. Lloyd, R.V., Osamura, R.Y., Klöppel, G. and Rosai, J. (2017) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th Edition, IARC Publications, Lyon. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
52. Martins-Filho S.N. et al. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors // *Endocr. Pathol*. Springer US, 2021. Vol. 32, № 2. P. 288–300. DOI: [10.1007/s12022-020-09654-x](https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x)
53. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
54. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of

- Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>
55. Pennanen M. et al. Helsinki score - A novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas // *Hum. Pathol.* Elsevier Inc., 2015. Vol. 46, № 3. P. 404–410. DOI: [10.1016/j.humpath.2014.11.015](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.015)
 56. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
 57. Podbregar A., Janez A., Goricar K., Jensterle M. The prevalence and characteristics of non-functioning and autonomous cortisol secreting adrenal incidentaloma after patients' stratification by body mass index and age. *BMC Endocrine Disorders*. 2020; 20(1): 118.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00599-0>.
 58. Porpiglia F, Fiori C, Scarpa RM et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma: results of a retrospective study. *Eur Urol Suppl*. 2009;8(4):305. DOI: [10.1210/jc.2012-2559](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2559)
 59. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012;255:363 DOI: [10.1097/SLA.0b013e3182367ac3](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182367ac3)
 60. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):115-154. DOI: [10.1007/s12022-022-09708-2](https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2) Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294740.
 61. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:174–183. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000330>
 62. Sabolch A, Else T, Griffith KA, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015;92:252–259. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.007)
 63. Scheingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:667. DOI: [10.1677/erc.1.01029](https://doi.org/10.1677/erc.1.01029)
 64. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):719-726 DOI: [10.1007/s10434-999-0719-7](https://doi.org/10.1007/s10434-999-0719-7)
 65. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, et al. Preoperative blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens*. 2011; 29:2429–2432. DOI: [10.1111/cen.12530](https://doi.org/10.1111/cen.12530)
 66. Sirianni R, Zolea F, Chimento A, et al. Targeting estrogen receptor-alpha reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism*. 2012;**97**:E2238–E2250. DOI: [10.1210/jc.2012-2374](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2374)
67. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445-53. DOI: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281)
 68. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1100–1106.
 69. Terzolo M, Ali A, Osella G, Mazza E. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Arch Surg*. 1997; 132(2):914–919. DOI: [10.1001/archsurg.1997.01430320116020](https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430320116020)
 70. Terzolo M, Daffara F, Ardito A, Zaggia B, Basile V, Ferrari L, Berruti A. Management of adrenal cancer: a 2013 update. *Endocrinol Invest*. 2014;37(3):207-17. DOI: [10.1007/s40618-013-0049-2](https://doi.org/10.1007/s40618-013-0049-2)
 71. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):217-223. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-005-4024-6>
 72. Wang Y, Li M, Deng H, et al. The systems of metastatic potential prediction on pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):769-780
 73. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors // *American Journal of Surgical Pathology*. 1984. Vol. 8, № 3. P. 163–169. DOI: [10.1097/0000478-198403000-00001](https://doi.org/10.1097/0000478-198403000-00001)