



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Нейроэндокринные опухоли

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C15, C16, C17, C18, C19.9, C20.9, C21, C23, C24, C25, C26, C34, C37.9, C73.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые**

Пересмотр не позднее: **2022**

ID: **610**

Разработчик клинической рекомендации

- **Ассоциация онкологов России**
- **Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»**
- **Российская ассоциация эндокринологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БДУ – без дополнительного уточнения

в/в – внутривенно

ВИП – вазоинтестинальный пептид

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимический

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЦЖ – медуллярный рак щитовидной железы

МЭН – множественные нейроэндокринные неоплазии

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

НЭО – нейроэндокринные опухоли

НЭР – нейроэндокринный рак

ПГ – параганглиома

ПЖ – поджелудочная железа

ПП – панкреатический полипептид

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

ПЭТ-КТ - позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией

СТС – скинтиграфия рецепторами соматостатина, STS(Somatostatin Receptor Scintigraphy)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

¹³¹I-МИБГ - йобенгуаном [123I]

¹⁸F-ФДГ- флудезоксиглюкоза [18F]

ФХЦ – феохромоцитома

ХгА – хромогрин А

ХТ – химиотерапия

5-ГИУК – 5-гидроксииндолилуксусная кислота

ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) – Европейское общество по лечению нейроэндокринных опухолей

G (grade) – степень злокачественности

MINEN (mixed neuroendocrine and -non-neuroendocrine neoplasm) – смешанная нейроэндокринная и -не-нейроэндокринная неоплазия

NEC (neuroendocrine carcinoma) – нейроэндокринная карцинома

NET (neuroendocrine tumor) – нейроэндокринная опухоль

NOS (not otherwise specified) – не указано иное

Pro-BNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – выживаемость, эпидемиология и конечные результаты

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Нейроэндокринные опухоли – высокодифференцированные неоплазии, развивающиеся из нейроэндокринных клеток.

Нейроэндокринный рак – низкодифференцированные неоплазии, развивающиеся из нейроэндокринных клеток.

Аналоги соматостатина – химические соединения, являющиеся аналогами естественного гормона – соматостатина.

Биотерапия – метод лечения с применением интерферонов и аналогов соматостатина.

Системная химиотерапия (ХТ) – метод лечения с применением цитостатических препаратов.

Таргетная терапия – метод лечения с применением препаратов молекулярно-направленного механизма действия.

Иммунотерапия – метод лечения с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета.

1. Краткая информация

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

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) - гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

У некоторых пациентов с НЭО заболевание связано с наличием синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН-1, МЭН-2а и МЭН-2b), это наследственные синдромы.

У оставшихся пациентов возникновение нейроэндокринных опухолей имеет спорадический характер. Имеется значительный рост заболеваемости НЭО во всем мире. Стали ли причиной увеличения заболеваемости такие факторы, как изменения рациона, условий окружающей среды или использование современных лекарственных препаратов, неизвестно.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

В России до сегодняшнего дня нет статистических данных по заболеваемости НЭО. Это затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма.

По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 г. составила 5,25 случая на 100 тыс. населения. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения США в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7350 пациентов с НЭО (население России в 2012 г. составляло 140 млн человек).

Наиболее частая локализация (66 %) НЭО – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1 %), прямая кишка (16,3 %). Около 30 % НЭО встречаются в бронхопульмональной системе.

НЭО часто диагностируют на распространенной стадии. Так, по данным SEER, 50 % пациентов на момент установления диагноза уже имеют локорегиональные или отдаленные метастазы [1].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Кодирование по МКБ-10 происходит в соответствии с органной принадлежностью опухоли.

C15.0 Шейный отдел пищевода

C15.1 Грудной отдел пищевода

C15.2 Брюшной отдел пищевода

C15.3 Верхняя треть пищевода; проксимальная треть пищевода

C15.4 Средняя треть пищевода

C15.5 Нижняя треть пищевода; дистальная треть пищевода

C15.8 Поражение, выходящее за пределы пищевода

C15.9 Пищевод, без дополнительного уточнения (БДУ)

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019)

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS	8240/3
НЭО G ₁	8240/3
НЭО G ₂	8249/3
НЭО G ₃	8249/3
Нейроэндокринный рак (НЭР) NOS	8246/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN)	8154/3
Комбинированная мелкоклеточная аденокарцинома	8045/3
Комбинированная мелкоклеточная плоскоклеточная карцинома	8045/3

C16.0 Кардия, БДУ

C16.1 Дно желудка

C16.2 Тело желудка

C16.3 Преддверие желудка

C16.4 Привратник

C16.5 Малая кривизна желудка, БДУ

C16.6 Большая кривизна желудка, БДУ

C16.8 Поражение, выходящее за пределы желудка

C16.9 Желудок, БДУ

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS	8240/3
Гистаминпродуцирующая ECL-клеточная НЭО	
Тип 1 ECL-клеточные НЭО	8242/3
Тип 2 ECL-клеточные НЭО	8242/3
Тип 3 НЭО	8240/3
НЭО G ₁	8240/3
НЭО G ₂	8249/3
НЭО G ₃	8249/3
Соматостатинпродуцирующая D-клеточная НЭО	8156/3
Гастринпродуцирующая G-клеточная НЭО	8153/3
Серотонинпродуцирующая EC-клеточная НЭО	8156/3
Нейроэндокринный рак (НЭР) NOS	8246/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN)	8154/3
Смешанный аденонейроэндокринная карцинома или железисто-нейроэндокринный рак (MANEC)	8244/3
Смешанная аденокарцинома-НЭО	8244/3

C17.0 Двенадцатиперстная кишка

C17.1 Тошая кишка

C17.2 Подвздошная кишка

C17.3 Дивертикул Меккеля

C17.8 Поражение, выходящее за пределы тонкой кишки

C17.9 Тонкий кишечник, БДУ

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS	8240/3
НЭО G ₁	8240/3
НЭО G ₂	8249/3
НЭО G ₃	8249/3
Гастронома NOS	8153/3
Соматостатинома NOS	8156/3
Энтерохромаффиноклеточный карциноид	8241/3
Экстраадреналовая параганглиома NOS	8693/3
Нейроэндокринный рак (НЭР) NOS	8246/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN)	8154/3

C18.0 Слепая кишка; илеоцекальный клапан; илеоцекальное соединение

C18.1 Червеобразный отросток (аппендикс)

C18.2 Восходящая ободочная кишка, правая ободочная кишка

C18.3 Печеночный изгиб толстой кишки

C18.4 Поперечная ободочная кишка

C18.5 Селезеночный изгиб толстой кишки

C18.6 Нисходящая ободочная кишка, левая ободочная кишка

C18.7 Сигмовидная кишка, БДУ, сигмовидный изгиб толстой кишки, тазовый отдел толстой кишки

C18.8 Поражение, выходящее за пределы толстой кишки

C18.9 Толстая кишка, БДУ

C19.9 Регтосигмоидное соединение, ректосигмоидный отдел, БДУ; ректосигмоидный отдел толстой кишки, БДУ; толстая и прямая кишка; тазово-прямокишечное соединение

C20.9 Прямая кишка, БДУ; ампула прямой кишки

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS	8240/3
НЭО G ₁	8240/3
НЭО G ₂	8249/3
НЭО G ₃	8249/3
L-клеточная опухоль	8152/3
Глюкагонподобная пептидпродуцирующая опухоль	8152/3
PP/PYY-продуцирующая опухоль	8152/1
Энтерохромоаффиноклеточный карциноид	8241/3
Серотонинпродуцирующая опухоль	8241/3
Нейроэндокринный рак (НЭР) NOS	8246/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN)	8154/3

C21.0 Задний проход (анус), БДУ

C21.1 Анальный канал; анальный сфинктер

C21.2 Клоакогенная зона

C21.8 Поражение, выходящее за пределы прямой кишки, заднего прохода (ануса) и анального канала; аноректальный переход; аноректальный отдел прямой кишки

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS	8240/3
НЭО G ₁	8240/3
НЭО G ₂	8249/3
НЭО G ₃	8249/3
Нейроэндокринный рак (НЭР) NOS	8246/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN)	8154/3

C23.9 Желчный пузырь

C24.0 Внепеченочный желчный проток; желчный проток, БДУ; холедох; общий желчный проток; общий проток; пузырный желчный проток; пузырный проток; общий печеночный проток; печеночный проток; сфинктер Одди

C24.1 Фатеров сосок; периампулярная область

C24.8 Поражение, выходящее за пределы желчевыводящих путей

C24.9 Желчевыводящие пути, БДУ

C25.0 Головка поджелудочной железы

C25.1 Тело поджелудочной железы

C25.2 Хвост поджелудочной железы

C25.3 Проток поджелудочной железы, санториниев проток, вирсунгов проток

C25.4 Островки Лангерганса, панкреатические островки Лангерганса, эндокринная часть поджелудочной железы

C25.7 Другие уточненные части поджелудочной железы, шейка поджелудочной железы

C25.8 Поражение, выходящее за пределы поджелудочной железы

C25.9 Поджелудочная железа, БДУ

Классификация ВОЗ, 2019

	Панкреатические нейроэндокринные неоплазии (PanNENs)	
Нефункционирующие панкреатические НЭО (PanNETs)		
Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома	8150/0	
Нейроэндокринная опухоль NOS	8240/3	
НЭО G ₁	8240/3	
НЭО G ₂	8249/3	
НЭО G ₃	8249/3	
Нефункционирующая панкреатическая нейроэндокринная опухоль	8150/3	
Функционирующая панкреатическая нейроэндокринная опухоль		
Инсулинома	8151/3	
Глюкагонома	8152/3	
Соматостатинома	8156/3	
Гастронома	8153/3	
ВИПома	8155/3	

Серотонинпродуцирующая опухоль	8241/3	
АКТГ-продуцирующая опухоль	8158/3	
Панкреатический нейроэндокринный рак (PanNEC)		
Нейроэндокринный рак NOS	8246/3	
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3	
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3	
Панкреатические смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (MINENs)	8154/3	
Смешанный ацинарный эндокринный рак	8154/3	
Смешанный ацинарный нейроэндокринный рак	8154/3	
Смешанный ацинарный протоковый рак	8154/3	

C26.0 Кишечный тракт, БДУ; кишечник, БДУ; кишка, БДУ

C26.8 Поражение, выходящее за пределы пищеварительной системы

C26.9 Желудочно-кишечный тракт, БДУ; пищеварительный тракт, БДУ; органы пищеварения, БДУ

Классификация ВОЗ, 2019

См. выше.

C34.0 Главный бронх; киль трахеи/карина/трахейная шпора; ворота легкого

C34.1 Верхняя доля легкого; язычок левого легкого; верхняя доля, бронх

C34.2 Средняя доля легкого; средняя доля, бронх

C34.3 Нижняя доля легкого; нижняя доля, бронх

C34.8 Поражение, выходящее за пределы легкого

C34.9 Легкое, БДУ; бронх, БДУ; бронхиола бронхов легкого, БДУ

Классификация (ВОЗ, 2015)

Мелкоклеточный рак	8041/3
Комбинированный мелкоклеточный рак	8045/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Карциноидные опухоли	
Типичный карциноид	8240/3
Атипичный карциноид	8249/3
Преинвазивные нарушения	
Диффузная идиопатическая легочная гиперплазия нейроэндокринных клеток	8040/0

C37 Злокачественное новообразование вилочковой железы (тимуса)

C37.9 Вилочковая железа (тимус)

Классификация ВОЗ, 2015

Карциноидные опухоли	
Типичный карциноид	8240/3
Атипичный карциноид	8249/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Мелкоклеточный рак	8041/3
Комбинированный мелкоклеточный рак	8045/3

C73.9 Щитовидная железа, БДУ; щитовидно-язычный проток

Классификация ВОЗ, 2017

Медуллярный рак	8345/3
Смешанный медуллярный и фолликулярный рак	8346/3

C50 Злокачественное новообразование молочной железы (за исключением кожи молочной железы C44.5)

C50.0 Сосок; ареола

C50.1 Центральная часть молочной железы

C50.2 Верхневнутренний квадрант молочной железы

C50.3 Нижне-внутренний квадрант молочной железы

C50.4 Верхненааружный квадрант молочной железы

C50.5 Нижне-наружный квадрант молочной железы

C50.6 Подмышечный отросток молочной железы; хвост молочной железы, БДУ

C50.8 Поражение, выходящее за пределы молочной железы; внутренняя часть молочной железы; нижняя часть молочной железы; срединная линия молочной железы; наружная часть молочной железы; верхняя часть молочной железы

C50.9 Молочная железа, БДУ; грудная железа

Классификация ВОЗ, 2012

Рак с нейроэндокринными характеристиками	
Нейроэндокринная опухоль, высокодифференцированная	8246/3
Нейроэндокринный рак, низкодифференцированный (мелкоклеточный рак)	8041/3
Рак с нейроэндокринной дифференцировкой	8574/3

C44 Злокачественные новообразования кожи (за исключением кожи вульвы C51.9, кожи полового члена C60.9, кожи мошонки C63.2)

C44.0 Кожа губы, БДУ

C44.1 Глазное веко

C44.2 Наружное ухо

C44.3 Кожа других и неуточненных частей лица

C44.4 Кожа волосистой части головы и шеи

C44.5 Кожа туловища

C44.6 Кожа верхней конечности и плечевого пояса

C44.7 Кожа нижней конечности и тазобедренной области

C44.8 Поражение, выходящее за пределы кожи

C44.9 Кожа, БДУ (за исключением кожи больших половых губ C51.0, кожи вульвы C51.9, кожи полового члена C60.9 и кожи мошонки C63.2)

Классификация ВОЗ, 2018

Рак из клеток Меркеля	8247/3
-----------------------	--------

C51.0 Большая половая губа

C51.1 Малая половая губа

C51.2 Клитор

C51.8 Поражение, выходящее за пределы вульвы

C51.9 Вульва, БДУ

Классификация ВОЗ, 2014

НЭР высокой степени злокачественности	
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3
Рак из клеток Меркеля	8247/3

C52.9 Влагалище, БДУ

Классификация ВОЗ, 2014

НЭР высокой степени злокачественности	
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3

C53.0 Слизистая оболочка канала шейки матки (эндоцервикс)

C53.1 Слизистая оболочка влагалищной части шейки матки (экзоцервикс)

C53.8 Поражение, выходящее за пределы шейки матки; культя шейки матки

C53.9 Шейка, БДУ

Классификация (ВОЗ, 2014)

НЭО низкой степени злокачественности	
Карциноидная опухоль	8240/3
Атипичная карциноидная опухоль	8249/3
НЭР высокой степени злокачественности	
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3

C54.0 Перешеек матки

C54.1 Эндометрий; железа эндометрия; строма эндометрия

C54.2 Миометрий

C54.3 Дно матки

C54.8 Поражение, выходящее за пределы тела матки

C54.9 Тело матки

C55 Матка, БДУ

C55.9 Матка, БДУ

Классификация ВОЗ, 2014

НЭО низкой степени злокачественности	
Карциноидная опухоль	8240/3
НЭР высокой степени злокачественности	
Мелкоклеточный НЭР	8041/3
Крупноклеточный НЭР	8013/3

C56.9 Яичник

Классификация ВОЗ, 2014

Карциноид	8240/3
Струма-карциноид	9091/1
Муцинозный карциноид	8243/3
Прочие опухоли (miscellaneous)	
Мелкоклеточная карцинома, легочный тип	8041/3
Параганглиома	8693/1

C57.0 Фаллопиева труба; маточная труба

C57.1 Широкая связка

C57.2 Круглая связка

C57.3 Параметрий

C57.4 Придатки матки

C57.7 Другие уточненные части женских половых органов; вольфово тело; вольфов проток

C57.8 Поражение, выходящее за пределы женских половых органов

C57.9 Женские половые пути, БДУ

Классификация ВОЗ, 2014

См. выше.

C61.9 Предстательная железа, БДУ

Классификация ВОЗ, 2016

	Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8240/3
	Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3

	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Аденокарцинома нейроэндокринной дифференцировкой	с 8574/3	

С64.9 Почка, БДУ

Классификация ВОЗ, 2016

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8013/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8246/3
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
Параганглиома	8700/0

С65.9 Почечная лоханка

С66.9 Мочеточник

С67.0 Мочепузырный треугольник

С67.1 Купол мочевого пузыря

С67.2 Боковая стенка мочевого пузыря

С67.3 Передняя стенка мочевого пузыря

С67.4 Задняя стенка мочевого пузыря

С67.5 Шейка мочевого пузыря

С67.6 Отверстие мочеточника

С67.7 Мочевой проток (урахус)

С67.8 Поражение, выходящее за пределы мочевого пузыря

С67.9 Мочевой пузырь, БДУ

С68.0 Уретра (мочеиспускательный канал)

С68.1 Парауретральная железа

С68.8 Поражение, выходящее за пределы органов мочевой системы

С68.9 Мочевая система, БДУ

Классификация ВОЗ, 2016

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8240/3
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3
Параганглиома	8693/1

C74.3 Злокачественное новообразование надпочечников

Классификация ВОЗ, 2017

Феохромоцитома	8700/3
Параганглиома	8692/3, 8690/3, 8693/3

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

Классификация нейроэндокринных опухолей по эмбриогенезу (Williams и Sandler, 1963)

1. НЭО передней кишки (FOREGUT): бронхи, желудок, поджелудочная железа (ПЖ), двенадцатиперстная кишка.
2. НЭО средней кишки (MIDGUT): тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток.
3. НЭО задней кишки (HINDGUT): ободочная кишка, прямая кишка.

Классификация нейроэндокринных опухолей по степени злокачественности

Используемые в настоящее время гистологические классификации НЭО легких, ПЖ и ЖКТ имеют различия в подходах к определению степени злокачественности.

Таблица 1. Классификация и система градации НЭО легких и тимуса (ВОЗ, 2015)

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов ($\times 10$ РПЗ)	G
Типичный карциноид	Нет	< 2	G ₁
Атипичный карциноид	Есть фокальные	2–10	G ₂
Крупноклеточный нейроэндокринный рак Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак	Есть обширные	> 10 (в среднем 60)	G ₃
Мелкоклеточный рак Комбинированный мелкоклеточный рак	Есть обширные	> 10 (в среднем 70)	G ₃

Примечание. РПЗ – репрезентативное поле зрения при большом увеличении ($\times 40$) = 2 мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

Соответственно в группы G_{1–2} входят высокодифференцированные НЭО: легких и тимуса (типичный и атипичный карциноиды); в группу G₃ – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC): крупноклеточный нейроэндокринный рак и мелкоклеточный рак.

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендациях Европейского общества по лечению НЭО (ENETS) (2015).

Таблица 2. Классификация и система градации нейроэндокринных неоплазий (NENs) гастроинтестинальных и гепатопанкреатобилиарных органов (ВОЗ, 2019)

Терминология	Дифференцировка	Степень злокачественности (Grade)	Митозы/2 мм ²	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G ₁	Высокодифференцированные	Низкая	<2	<3
НЭО (NET) G ₂		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G ₃		Высокая	>20	>20
НЭР (NEC), мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	>20	>20
НЭР (NEC), крупноклеточный тип (LCNEC)			>20	>20
MINEN	Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

Примечание. Нейроэндокринные неоплазии – термин, объединяющий высококодифференцированные НЭО и низкодифференцированный НЭР. Термин MINEN относится к смешанным опухолям, нейроэндокринный компонент которых составляет не менее 30 %. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке ≥ 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hot spots), митотический индекс – на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (репрезентативное поле зрения 0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митотический индекс в 10 РПЗ (2 мм²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

Классификация нейроэндокринных опухолей по функциональной активности:

1. функционирующие;
2. нефункционирующие.

Классификация нейроэндокринных опухолей по локализации первичной опухоли

В случае продуцирования специфических гормонов НЭО ПЖ подразделяется на:

1. гастриному – гастрин, синдром Золлингера–Эллисона;
2. инсулиному – инсулин, гипогликемия;
3. ВИПому – вазоинтестинальный пептид, диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия;
4. соматостатиному – соматостатин, диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь;
5. глюкагоному – некротическая сыпь, диабет, кахексия;
6. кальцитонину – кальцитонин;
7. АКТГома – АКТГ-продукция, синдром Кушинга.

Имеются и другие очень редкие гормонпродуцирующие опухоли.

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН-1):

8. гиперпаратиреоз;

9. гастринома.
10. глюкагонома, инсулинома;
11. ВИПома, полипептидома ПЖ, соматостатинома, нефункционирующие опухоли;
12. опухоли гипофиза;
13. пролактинома;
14. синдрома Кушинга;
15. акромегалия;
16. аденома, продуцирующая тиреотропный гормон;
17. нефункционирующая аденома;
18. опухоль надпочечника;
19. карциноид бронхов и тимуса.

Синдром Вермера – семейно-детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50 %), при котором имеется генетический дефект, расположенный в области длинного плеча хромосомы 11(11q13). Мутация в области гена на 11q13 приводит к нерегулируемой пролиферации нейроэндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: это синхронное или асинхронное развитие гиперплазий и/или опухолей нескольких или всех 4 паращитовидных желез, эндокринных опухолей ПЖ и передней доли гипофиза. Реже одновременно возникают НЭО двенадцатиперстной кишки, желудка, еще реже – тимуса, легкого, щитовидной железы, надпочечников. Клинические проявления синдрома МЭН-1 очень вариабельны, но к 40 годам практически у всех пациентов обязательно развиваются симптомы гиперпаратиреоза, и клиническая манифестация заболевания приходится обычно на III–IV декаду.

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН-2):

20. медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ);
21. феохромоцитома (ФХЦ);
22. гиперпаратиреоз;
23. марфаноподобный синдром;
24. слизистые невриномы;
25. нейропатии;
26. амилоидоз Lichen planus.

Синдром Сиппла – аутосомно-доминантно-наследуемое сочетание МРЦЖ, ФХЦ и опухолей паращитовидных желез. В 1974 г. Сайзмор и соавт. показали, что МЭН-2 объединяет 2 группы пациентов с ФХЦ и МРЦЖ: МЭН-2а – с аденомой паращитовидных желез, МЭН-2b – без поражения паращитовидных желез, но с наличием нейрином слизистых оболочек и мезодермальными аномалиями. Генетической основой МЭН-2 является точечная мутация в *RET*-протоонкогене. У 95 % пациентов обнаруживают точечную мутацию протоонкогена *c-ret* (10q11), кодирующего рецептор нейротропного фактора, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток, производных нервного гребня.

Классификация нейроэндокринных опухолей по TNM

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют 2 системы стадирования TNM, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с классификацией TNM органа, в котором возникли.

НЭО легких стадироваться по TNM как немелкоклеточный рак легкого.

Для НЭО средостения используется классификация, рекомендованная для опухолей средостения.

Утверждены отдельные классификации TNM для НЭО следующих локализаций (NCCN Guidelines in Oncology, 2010):

27. желудок;
28. двенадцатиперстная кишка, фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка;
29. ПЖ;
30. червеобразный отросток;
31. ободочная и прямая кишка.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Клиническая картина НЭО разнообразна и зависит от локализации и функциональной активности опухоли.

Клинические проявления связаны в основном с локализацией опухоли, а также при функционирующих опухолях с синдромами, вызванными продукцией биологически активных веществ. В связи с разнообразием возникающих синдромов болезнь может длительно маскироваться под другие заболевания, что очень затрудняет постановку правильного диагноза. Нефункциональные опухоли могут протекать длительно бессимптомно и часто бывают случайной находкой при обследовании по другим причинам. Клинические симптомы при нефункционирующих НЭО неспецифичны. Они могут быть обусловлены локальным распространением опухоли или метастатическим процессом.

К классическим симптомам относятся диарея, приливы, гиперемия кожных покровов, в редких случаях бронхоспазм. Гораздо реже могут быть кишечные колики, телеангиэктазии, отеки, цианоз, поражения суставов, миалгии, миопатии. В той или иной степени, могут возникать также потливость, отек кожи, крапивница, зуд, сухость кожи и слизистых оболочек, слезотечение, головная боль, мигрени, парестезии, плаксивость, депрессии, бессонница, повышенная возбудимость, «страх смерти». Диарея является наиболее частым симптомом и при отсутствии лечения становится постоянной, сопровождается приступами болей в животе, иногда тошнотой или рвотой. Тяжесть диареи варьирует от нескольких до 30 раз и более в сутки. Хроническая потеря жидкости проявляется симптомами дегидратации и ухудшением общего состояния, что имеет значимое влияние на качество жизни пациентов, а иногда

приводит к полному истощению и инвалидизации пациентов. Приливы также являются одним из основных симптомов функционирующих НЭО. Типичный прилив – эритематозный тип, при классическом карциноидном синдроме имеет внезапное начало и проявляется розовым либо красным окрашиванием кожи лица, шеи и верхней части туловища, со временем у части пациентов на лице формируется и сохраняется постоянный цианотический оттенок, а во время приступа нос приобретает пурпурно-красный цвет. Частота возникновения приливов варьирует от нескольких раз в сутки до 1–3 и более приступов в час.

2. Диагностика

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с карциномой Меркеля, мелкоклеточным раком легкого, медуллярного рака щитовидной железы изложены в соответствующих клинических рекомендациях.

Критерии установления диагноза:

1. данные анамнеза;
2. данные лабораторных и инструментальных исследований;
3. результаты патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

Диагноз злокачественной ФХЦ должен основываться на наличии отдаленного метастатического поражения или метастазах в ЛУ.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется всем пациентам при подозрении на НЭО тщательный сбор жалоб и анамнеза с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [3, 48, 53-56].

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

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется провести при подозрении на НЭО тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр всех кожных покровов пациента, а также периферических ЛУ с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [3, 48, 53-56].

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), а также анализ крови биохимический общетерапевтический с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [3,48, 53-56].

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

- Рекомендовано исследование уровня метилированных катехоламинов в крови или исследование уровня катехоламинов в моче (метанефрин, норметанефрин) в случае подозрения на ФХЦ, параганглиому (ПГ) как специфических маркеров данных заболеваний [35, 53, 64].

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

Комментарии: ФХЦ следует заподозрить в следующих случаях [32]:

- симптомы ФХЦ/ПГ пароксизмального типа (артериальная гипертония (АГ), тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- инциденталомы надпочечника при нативной плотности по данным КТ более 10 ед Н. (независимо от наличия АГ);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или повышением давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);
- отягощенный семейный анамнез по ФХЦ/ПГ;
- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ.
- Рекомендуется при первичном обследовании пациентов с подозрением на НЭО для подтверждения заболевания, определения распространенности, биологической активности опухоли и выявления специфических осложнений определение биохимических маркеров (универсальных (общих) маркеров и ассоциированных с гиперфункциональными синдромами специфических маркеров) [42, 48, 54-56, 69].

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

Комментарии: Основой неинвазивной лабораторной диагностики НЭО являются биохимические маркеры, представляющие собой биологически активные вещества, такие как гормоны, вазоактивные пептиды, амины.

Универсальные маркеры:

1. *ХгА в сыворотке крови – при всех типах НЭО (определение хромогранина А в крови);*
2. *панкреатический полипептид (ПП) в плазме крови – при НЭО ПЖ;*
3. *нейронспецифическая енолаза (НСЕ) в сыворотке крови – при НЭО легких и тимуса (Исследование уровня нейронспецифической енолазы в крови).*

Специфические маркеры:

4. *серотонин в сыворотке крови и 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) в суточной моче – для диагностики карциноидного синдрома (Исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови и исследование уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче);*

5. гастрин в сыворотке крови – для диагностики синдрома Золлингера–Эллисона (гастринома) (исследование уровня гастрина сыворотки крови);
6. инсулин, С-пептид в сыворотке крови, глюкоза – для диагностики инсулиномы (Исследование уровня инсулина плазмы крови, исследование уровня С-пептида в крови, исследование уровня глюкозы в крови);
7. глюкагон в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики глюкагономы (Исследование уровня глюкагона в крови);
8. вазоинтестинальный пептид (ВИП) в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики ВИПомы (синдрома Вернера–Моррисона);
9. соматостатин в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики соматостатиномы (Исследование уровня соматостатина в крови);
10. гистамин в плазме крови – для диагностики карциноидного синдрома при НЭО легких и желудка (Исследование уровня гистамина в крови);
11. паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке крови – для диагностики гиперпаратиреоза при МЭН-1 (Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови);
12. адренокортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови, кортизол в суточной моче и сыворотке крови в условиях с 1 мг дексаметазона в слюне в 23 часа – для диагностики паранеопластического АКТГ-эктопического синдрома (Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови, Исследование уровня свободного кортизола в моче; Исследование уровня свободного кортизола в слюне)
13. N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (pro-BNP) в сыворотке крови – для выявления карциноидного кардиофиброза (карциноидной болезни сердца) (Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови).

Рекомендации по использованию биохимических маркеров в комплексной диагностике НЭО представлены в приложении Б (табл. 15).

В соответствии со стандартами диагноз функционирующей опухоли требует **обязательного подтверждения гиперфункционального синдрома** на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО. В табл. 3 представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типа НЭО.

Таблица 3. Биохимические маркеры при различных клинических проявлениях НЭО

Тип (синдром) опухоли	Основные клинические признаки соответствующего синдрома	Биомаркеры
Карциноидный синдром	Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы	ХгА, серотонин, экскреция 5-ГИУК, гистамин, ВИП, pro-BNP
Инсулинома	Частые приступы гипогликемии натощак и в утренние часы, купируемые приемом сахара или введением глюкозы	Инсулин, С-пептид, кортизол, глюкоза в условиях суточного голодания, проинсулин, ХгА, глюкагон, ПП в плазме крови, уровень гликемии
Гастринома (синдром Золлингера–Эллисона)	Язвенная болезнь агрессивного течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея, стеаторея	ХгА, базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, ПП в плазме крови, базальная и стимулированная кислотность желудочного сока

ВИПома (синдром Вернера-Моррисона)	Интермиттирующая или постоянная водная диарея с большим объемом каловых масс, гипокалиемия, гипоахлоргидрия, снижение массы тела	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, ПП в плазме крови, кислотность желудочного сока, объем стула, электролиты сыворотки крови и стула
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, поражения слизистых оболочек, снижение массы тела, анемия	ХгА, глюкагон, ПП, инсулин в плазме крови, аминокацидемия, гематологический анализ
Соматостатинома	Холелитиаз, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея/стеаторея	ХгА, соматостатин, ПП в плазме крови, кислотность желудочного сока, гематологический анализ
ФХЦ	Постоянная или пароксизмальная артериальная гипертензия, аритмия, диспепсия, сахарный диабет, одышка	ХгА, метанефрин, норметанефрин

- Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом НЭО для наблюдения за течением опухолевого процесса и эффективности лечения анализ биохимических маркеров в зависимости от функциональной активности опухоли – см. таблицу 16 Приложения Б [42,].

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

Комментарии: Определение биохимических маркеров, базальные уровни которых были повышены, следует проводить каждые 3 мес, а также в случае усиления специфической симптоматики, появления новых симптомов или при клиническом подозрении на прогрессирование заболевания (рис. 1).



Рис. 1. Биохимический мониторинг у пациентов с НЭО (ENETS, 2017)

В ряде случаев маркеры НЭО могут быть ранним признаком рецидива или прогрессирования, выявляя патологические изменения за несколько месяцев до появления рентгенологических и клинических признаков.

Детальные рекомендации по серийному определению биохимических маркеров наряду с инструментальными методами обследования для наблюдения за течением опухолевого процесса и оценки эффективности лечения представлены в приложении Б (табл. 16). В целом, сроки наблюдения зависят от локализации, типа и статуса опухоли. Сокращение интервала между обследованиями рекомендовано при высокой степени злокачественности опухоли, большом размере опухоли, распространенности процесса (поражение печени более 30 %, метастазы в легких и костях), агрессивном течении с прогрессированием в ближайшие несколько месяцев, тяжелых неконтролируемых эндокринных симптомах, потере массы тела, а также при уровнях ХгА, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз.

- Рекомендуется пациентам с карциноидным синдромом и повышенными уровнями серотонина и 5-ГИУК исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови как раннего маркера кардиофиброза, которое должно проводиться ежегодно в целях своевременного выявления карциноидной болезни сердца [42, 53].

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

Комментарии: уровень NT-proBNP выше порогового является основанием для назначения эхокардиографического исследования.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Перечень исследований определяется локализацией опухоли. Исследования выполняются для оценки первичного очага и уточнения распространенности процесса. План лечения не следует составлять до получения данных о распространенности опухолевого процесса.

Необходимо отметить, что основной особенностью НЭО является гиперэкспрессия рецепторов соматостатина на поверхности клеток, что позволяет использовать для их визуализации методы радионуклидной диагностики, основанные на применении рецептор-специфических радиофармацевтических препаратов (РФП). Также возможна специфическая и метаболическая визуализация этих новообразований

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить биопсию опухоли (эндоскопическая биопсия). [42, 54-56]

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

- Инструментальная диагностика ФХЦ/ПГ рекомендуется только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов [35,54].

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

- Рекомендуется пациентам с ФХЦ проведение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, обладающей лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования, в целях оценки распространенности заболевания [35,54].

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

- Рекомендуется МРТ головы и шеи пациентам при ПГ головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки, в целях оценки распространенности заболевания [35,54].

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

- Рекомендуется всем пациентам с МЭН выполнить УЗИ шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез для оценки распространенности процесса. [42, 50, 54-56, 62]

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

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки для оценки распространенности процесса, при наличии противопоказаний к КТ - рентгенографию органов грудной клетки [42,50, 54-56, 62, 69]

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

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием для оценки распространенности процесса. [42,50, 54-56, 62, 69].

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

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить КТ или МРТ органов малого таза с в/в контрастированием для оценки структурных изменений [42,50, 69]

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

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить КТ или МРТ головного мозга с в/в контрастированием при наличии клинических симптомов его поражения для исключения опухолевого поражения головного мозга. [42,50]

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

- · Рекомендуется всем пациентам с НЭО выполнить сцинтиграфию костей всего тела при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [42, 54-56].

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

- Рекомендовано для оценки структурных изменений и оценки распространенности опухолевого процесса пациентам с НЭО эндоскопическое Исследование в зависимости от предполагаемой области поражения :
- эзофагогастродуоденоскопия (*желудок, двенадцатиперстная кишка);
- колоноскопия (прямая и ободочная кишка);
- эндосонографию – для желудка и двенадцатиперстной кишки;
- фибробронхоскопия с биопсией [42, 54-56].

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

2.4.1 Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

- Рекомендуется скintiграфия с йобенгуаном [^{123}I] (далее - ^{131}I -MIBG), вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I -MIBG, при подозрении на метастатическое поражение при отсутствии возможности выполнения позитронной эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией с туморотропными РФП (далее -ПЭТ-КТ) - с флуэзоксиглюкозой [^{18}F] [35, 96].

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

- При подозрении на метастатическое поражение ФХЦ/ПГ рекомендуется ПЭТ-КТ с флуэзоксиглюкозой [^{18}F] (^{18}F -ФДГ), которая обладает большей чувствительностью при метастатической ФХЦ/ПГ по сравнению со скintiграфией с ^{123}I -MIBG [35, 96].

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

- При опухолях больших размеров, высоком уровне 3-метокситирамина, мутации *SDHB* рекомендовано предоперационное стадирование ФХЦ на основании ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

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

- Рекомендуется пациентам с нейробластомой, карциноидом бронха и тонкой кишки, МЭН – синдромом (МЭН-2а, МЭН-2) выполнить скintiграфию с ^{123}I -MIBG [36,46, 96]

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

Комментарий: Препараты являются аналогами норадреналина (норэпинефрина) и включаются в адренергические ткани и опухоли, происходящие из них. Поэтому показания к их применению – это диагностика нейробластомы, феохромоцитомы, параганглиомы, карциноидов бронха и тонкой кишки, МЭН – синдрома (МЭН-2а, МЭН-2) и планирование лечения нейробластом, феохромоцитом и параганглиом с ^{131}I -MIBG. [36,46, 96].

- Рекомендуется скintiграфия нейроэндокринных опухолей с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектронидом для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности процесса. [101-103]

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

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО (особенно при высокодифференцированных и умереннодифференцированных НЭО) выполнить ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, DOTA-НОС, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина)) для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности процесса [100, 104].

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

Комментарий: поскольку клетки опухолей нейроэндокринной системы характеризуются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина, оправдано применение РФП на основе синтетических аналогов соматостатина в целях диагностики этих новообразований, что

позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, а также помогает принять решение о целесообразности биотерапии аналогами соматостатина или таргетной радионуклидной терапии, при условии высокого уровня их экспрессии и функциональной активности. [99, 100]1.]

- Рекомендуется ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в случае низкодифференцированных НЭО или недоступности более специфических радиофармпрепаратов [45]

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

Комментарий: ^{18}F -ФДГ является препаратом для неспецифической метаболической визуализации. ^{18}F -ФДГ неэффективна при высокодифференцированных НЭО, однако успешно используется для диагностики распространенной нейробластомы и ФХЦ, злокачественной ПГ (особенно с SDHB-мутацией в гене), низкодифференцированных НЭО (НЭР).

- Рекомендуется ПЭТ-КТ с ^{18}F -L-DOPA (^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин) для диагностики МРЦЖ, НЭО, ПГ и ФХЦ. [97,98].]

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

Комментарий: ^{18}F -L-DOPA (^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин) является препаратом для визуализации дофаминергической системы. Этот РФП менее эффективен для диагностики метастатической ПГ с SDHB-мутацией. [1. Neuroendocrinology 2015; 101: 1-17 The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? Lisa Bodei, Anders Sundin, Mark Kidd, Vikas Prasad, Irvin M. Modlin DOI: 10.1159/000367850 2. Fluorine-18-fluorodihydroxyphenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors (Carcinoids and Pheochromocytomas). Zanzi I, Studentsova Y, Bjelke D, Warner R, Babchuck B, Chaly T DOI: 10.4103/jcis.JCIS_107_16] Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется при успешной визуализации НЭО с помощью радионуклидных методов планирование соответствующего лечения (^{131}I -MIBG) – см. раздел «Лечение» [44].

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

- Рекомендуется пациентам с НЭО в случае невозможности выполнения ПЭТ/КТ проведение сканирования нейроэндокринных опухолей с однофотонной эмиссионной КТ для стадирования заболевания и оценки распространенности опухолевого процесса. [45,46,47]

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

Комментарий: в случае наличия или подозрения на метастазы в печени или при НЭО из невыявленного первичного очага проводится КТ с контрастным усилением. [42 45,46,47].

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется с целью установления морфологического диагноза НЭО проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала во всех случаях [3, 48,49].

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

Комментарии: Стандартом диагностики является выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала, включающего анализ срезов ткани опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином, анализ цитологического материала, иммуногистохимические методы (ИГХ анализ срезов ткани опухоли, окрашенных специфическими антителами).

Патолого-анатомические исследование с применением ИГХ методов. Морфологический диагноз НЭО определяют на основе системы гистологических критериев, включенных в классификацию опухолей ВОЗ, с учетом конкретной локализации поражения. Патолого-анатомические исследование проводится по стандартным морфологическим параметрам, таким как дифференцировка, структура опухоли, характер роста, клеточные и ядерные характеристики, наличие сосудистой и периневральной инвазии, некрозов и выраженность митотической активности клеток опухоли. Для хирургических образцов обязательно указание размера первичного очага и его распространенности на прилежащие ткани, наличия пораженных ЛУ.

Диагностические признаки нейроэндокринной дифференцировки в опухоли включают органоидную модель роста, мелкогранулярный хроматин (зернистая структура по типу «соль и перец» - «salt and pepper») и экспрессию нескольких ключевых нейроэндокринных маркеров, выявляемую при ИГХ-исследовании.

Верификация эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировки новообразования проводится путем окраски срезов опухоли с помощью антител к панцитокератину AE1/3, цитокератину 18, цитокератину 20 (для рака из клеток Меркеля), синаптофизину и хромогранину А (ХГА). В случае отсутствия экспрессии одного из маркеров нейроэндокринной дифференцировки для дополнительной окраски используют антитела к CD56. В сложных диагностических случаях при исследовании метастазов без выявленного первичного очага используются транскрипционные факторы кишечной, легочной и панкреатической дифференцировки (CDX-2, TTF-1, PDX-1).

По современным представлениям, ФХЦ, как и любая НЭО, имеет метастатический потенциал, отражающийся, соответствующим grade. Существовавшие ранее категории доброкачественной и злокачественной ФХЦ пересмотрены в пользу подходов, опирающихся на стратификацию риска (классификация опухолей ВОЗ, 2017). Злокачественный потенциал ФХЦ/ПГ должен быть оценен с применением существующих на данный момент систем балльной оценки (PASS или GAPP) и выполнением ИГХ-исследования.

При опухоли (-ях) надпочечника, за исключением банальных светлоклеточных аденом коры надпочечника, показано выполнение ИГХ-исследования. Целью исследования являются

дифференциальный диагноз тканевой принадлежности опухоли и определение пролиферативной активности [40].

- С целью определения уровня пролиферативной активности клеток опухоли и/или метастаза с учетом индекса Ki-67, оценки агрессивности процесса и лекарственной чувствительности новообразования рекомендуется у всех пациентов определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом [3, 48,49].

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

Комментарии: данный показатель важно определять не только в первичной опухоли, но и в процессе опухолевой прогрессии при повторных биопсиях метастазов в печени.

- Рекомендуется всем пациентам с НЭО в качестве дополнительного исследования возможной чувствительности НЭО к аналогам соматостатина определение экспрессии рецепторов SSTR2 с применением моноклональных антител к SSTR2A иммуногистохимическим методом и определение экспрессии рецепторов SSTR5 иммуногистохимическим методом [3,48,49].

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

- Всем пациентам с ФХЦ/ПГ и членам их семей рекомендована консультация врача-генетика с рассмотрением вопроса о проведении генетического обследования. [37, 63].

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

Комментарии: Генетический поиск может основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза, однако при их отсутствии предпочтительно использовать комплексную генетическую панель генов (в настоящий момент – наборы из 14–18 генов-кандидатов)

Необходимо разъяснять пациентам смысл и результат генетического тестирования до и после его проведения, важность обследования всех прямых родственников.

3. Лечение

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с карциномой Меркеля, мелкоклеточным раком легкого, медуллярного рака щитовидной железы изложены в соответствующих клинических рекомендациях.

3.1. Хирургическое лечение (локализованные, резектабельные местно-распространенные и резектабельные метастатические нейроэндокринные опухоли)

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов с НЭО, вид оперативного вмешательства определяется характером возникновения, размером и локализацией опухоли, функциональным статусом опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса (см. комментарии) [42, 54-56, 69].

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

Комментарии: хирургические вмешательства при НЭО выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализм, абластика, лимфодиссекция).

Варианты хирургических вмешательств:

- удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (типовые операции);
- комбинированные и сочетанные операции (неклассифицируемые) при резектабельных местно-распространенных НЭО;
- удаление или деструкция отдаленных метастазов;
- циторедуктивные операции при функционирующих/гормонпродуцирующих опухолях;
- при изолированном поражении печени метастазами НЭО показана резекция печени различного объема (атипичные, сегментарные, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия). У ограниченного числа молодых сохранных пациентов при гастриномах без признаков злокачественности, при изолированном поражении обеих долей печени допустима операция – пересадка печени.

Операции можно делать в том числе лапароскопическим доступом.

3.2. Адьювантная (послеоперационная) химиотерапия

- Рутинное применение послеоперационной терапии при НЭО G₁₋₂ не рекомендуется [53].

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

Комментарии: решение о назначении послеоперационной терапии принимается исходя из состояния пациента, опухолевой нагрузки, наличия симптомов прогрессирования с учетом потенциальной пользы и риска для пациента.

3.3. Лекарственная терапия пациентов с неоперабельными НЭО всех локализаций

3.3.1 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G₁, G₂

- Рекомендуется пациентам с неоперабельными высококодифференцированными НЭО (G₁, G₂) с положительным статусом рецепторов соматостатина 2A и/или 5 типов назначение аналогов соматостатина - #октреотид** или ланреотид** [70-73].

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

Комментарии: В соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных октреотидов лечение начинается с октреотида короткого действия. #Октреотид** короткого действия применяется подкожно в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель перед назначением пролонгированных форм, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется пролонгированный #октреотид** длительного действия в дозе 20–30 мг внутримышечно. При прогрессировании возможно использовать более высокие дозы #октреотида** – 40 мг и выше. Доза 10 мг не применяется самостоятельно, а существует только для эскалации рекомендуемой дозы.

Для ланреотида** рекомендуемая доза составляет 120 мг подкожно каждые 4 недели [5–8], #при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 3–2 недель или эскалация дозы до 180 мг [31]. При прогрессировании опухолевого процесса или при непереносимости октреотид может быть заменен на ланреотид** [5–8]. Также при непереносимости одного из препаратов может быть назначен другой. [31].

- Рекомендуется пациентам с неоперабельными высококодифференцированными НЭО (G₁, G₂) при недостаточном контроле симптомов карциноидного синдрома назначение интерферона альфа-2b в комбинации с пролонгированными аналогами соматостатина [9, 73, 87-88].

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

- Пациентам с неоперабельными высококодифференцированными (G₁, G₂) при отсутствии рецепторов соматостатина рекомендовано применение #интерферона альфа-2b по 3 МЕ 3 раза в неделю подкожно, постоянно длительно в качестве 1-й линии [9, 74-75].

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

- Пациентам с неоперабельными высококодифференцированными НЭО поджелудочной железы (G₁, G₂) во II линии после лечения аналогами соматостатина или в I линии терапии при отсутствии рецепторов к соматостатину рекомендуется назначение таргетной терапии:

- сунитиниба** 37,5 мг (только при НЭО поджелудочной железы), ежедневно постоянно длительно, без перерыва, совместно с октреотидом** (30 мг внутримышечно) или ланреотидом** 120 мг подкожно каждые 4 недели [10, 28, 29];
- #эверолимуса** в дозе 10 мг/сут ежедневно постоянно длительно совместно с октреотидом 30 мг или ланреотидом** 120 мг при всех локализациях НЭО (G1, Ki-67 \leq 2 %) [11–13, 28, 30, 73].

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

Комментарии: при отсутствии дозировки сунитиба 37,5 мг (25 мг и 12,5 мг) возможно применение режима 4 недели по 50 мг ежедневно, 2 недели перерыв.

- Рекомендуется при НЭО G2 при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома использовать режимы химиотерапии (ХТ), не содержащие цисплатин** и карбоплатин (табл 6) [14, 15, 18-20, 42,51-52, 76-81].

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

Таблица 6. Режимы ХТ

Режим	Схема	Длительность курса
#XELOX [76]	#Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + #капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1-14-й дни	21 день
#Метрономный (применяются для лечения ослабленных пациентов) [77]	#Капецитабин 500 мг внутрь 3 раза в день, постоянно, длительно	Ежедневно, длительно
#ТемСар [15]	#Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + #капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни +- #Бевацизумаб 5 мг/кг в 14 и 28 дни	28 день
#Темозоломид [18, 78]	#Темозоломид 150–200 мг/м ² в сутки внутрь в 1–5-й дни	28 день
#Метрономный (применяются для лечения ослабленных пациентов) [78]	#Темозоломид 75 мг/м ² внутрь ежедневно в 1-7 дни	14 дней
#mFOLFOX [79]	#Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 ч	14 дней
#FOLFIRI [80]	#Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в в 1-й день фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 ч	14 дней
#mGEMOX [20, 81]	#Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + #гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день	14 дней

3.3.2 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G₃

- Рекомендуется пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G3) в качестве терапии 1-й линии проведение химиотерапии (см. табл. 7). [42, 51,52, 84]

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

Таблица 7. Режимы ХТ [14, 15, 18-20]

Режим	Схема	Длительность курса
#EP [84]	#Цисплатин** 75 мг/м ² в/в капельно в 1 день Этопозид** 100 мг/м ² в/в капельно в 1-3-й дни	21 день
#EC [84]	#Карбоплатин** АUC 5 в/в капельно в 1 день Этопозид** 100 мг/м ² в/в капельно в 1-3-й дни	21 день
#XELOX [76]	#Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + #капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1-14-й дни	21 день
#ТемСаp [84]	#Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10-14-й дни + #капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1-14-й дни	28 дней
#Темозоломид [84]	#Темозоломид 150-200 мг/м ² внутрь в сутки в 1-5-й дни	28 дней
#FOLFOX [14]	#Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день Фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 ч	14 дней
#FOLFIRI [84]	#Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день Фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 ч	14 дней
#mGEMOX [84]	#Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + #гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день	14 дней
#Метрономные режимы [84] (применяются для лечения ослабленных пациентов)	#Темозоломид 100 мг/сут внутрь или #Капецитабин 500 мг 2-3 раза в сутки внутрь	Ежедневно длительно Ежедневно длительно

- Рекомендуется пациентам с высокодифференцированными НЭО (G₃, Ki-67 >20 %) для контроля симптомов в дополнение к ХТ при положительном статусе рецепторов соматостатина типов 2А или 5 в опухоли назначение #аналогов соматостатина и при наличии карциноидного синдрома интерферона альфа-2b (схемы лечения такие же, как при высокодифференцированных НЭО G1-2) [5-8, 54-56, 83]

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

3.3.3 Низкодифференцированный нейроэндокринный рак (нейроэндокринные неоплазии, NEC) (G3 Ki-67 >20 %)

Химиотерапия

- Рекомендуется пациентам с низкодифференцированным нейроэндокринным раком (G3) в качестве терапии 1-й линии проведение ХТ (см. табл. 8) [42, 51,52]

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

Таблица 8. Режимы ХТ [85-86]

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
#EP [86]	Цисплатин** 80 или 100 мг/м ² в/в капельно в 1 день Этопозид** 100 мг/м ² в/в капельно в 1-3-й дни	21 день
#EC [85]	Карбоплатин** АUC 5 в/в капельно в 1 день Этопозид** 100 мг/м ² в/в капельно в 1-3-й дни	21 день
#IP [85]	Цисплатин** 75 мг/м ² в/в капельно в 1 день Иринотекан 65 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни	21 день

#IC [85]	Карбоплатин** АУС 5 в/в капельно в 1-й день Иринотекан 65 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни	21 день
#CAV [85]	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м ² в/в струйно в 1-й день	21 день

**Применяются для лечения ослабленных пациентов

В качестве 2-й и последующих линий могут быть использованы комбинации (см. режимы для G₃ НЭО ЖКТ и ПЖ).

- Рекомендуется пациентам с низкодифференцированным нейроэндокринным раком (G₃ Ki-67 >20 %) для контроля симптомов в дополнение к ХТ при положительном статусе рецепторов соматостатина типа 2А или 5 в опухоли назначение #аналогов соматостатина либо при наличии карциноидного синдрома и интерферона альфа-2b (схемы лечения такие же, как при высокодифференцированных НЭО G₁₋₂) [42,51-56].

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

Комментарии: Биотерапия не применяется самостоятельно в 1-й линии терапии, а существует только как вспомогательный элемент для контроля симптомов. Аналоги соматостатина пролонгированного действия и интерфероны альфа** (см. режимы) при низкодифференцированном нейроэндокринном раке G₃ имеют ограниченное значение и используются для контроля симптомов в дополнение к ХТ при наличии карциноидного синдрома либо при положительном статусе рецепторов соматостатина типа 2А или 5 в опухоли.

3.4 Лечение феохромоцитомы/параганглиомы

- Рекомендуется всем пациентам с ФХЦ/ПГ предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами, при наличии тахикардии – бета-адреноблокаторами, которые добавляются к лечению альфа-адреноблокаторами после достижения эффекта применения альфа-адреноблокаторов. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи и нормотензивные пациенты при отсутствии тахикардии и гиповодемического синдрома [35, 93-94].

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

Комментарии: предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами и, по показаниям, бета-адреноблокаторами проводится до достижения критериев ее эффективности, которые включают нормализацию уровня артериального давления, достижение целевой частоты сердечных сокращений, ликвидацию индуцированного избытком катехоламинов гиповодемического синдрома.

- Пациентам с надпочечниковой ФХЦ рекомендована эндоскопическая адреналэктомия. Для больших (>6 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ для проведения адекватной ревизии и во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования.

Решение эндоскопически оперировать опухоль большого размера подразумевает наличие соответствующего опыта хирургической бригады и соблюдение принципов абластичности [35, 92].

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

- Рекомендуется при внепочечниковых ПГ хирургическое вмешательство с открытым доступом. При решении выполнить эндоскопическое удаление внепочечниковых неинвазивных ПГ малого размера оперативное лечение только в специализированных ведущих хирургических центрах [35, 37].

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

- В целях предотвращения аддисонических кризов на фоне заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности при двусторонней ФХЦ/ПГ в рамках синдрома МЭН-2а и Гиппеля–Линдау рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении с одной из сторон частичной адреналэктомии. Пациенту должны быть разъяснены возможные негативные аспекты этой тактики (вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса). При других наследственных синдромах, связанных с более высоким или неопределенным злокачественным потенциалом, проведение органосохраняющих операций требует дальнейшего изучения отдаленных результатов [35, 37, 39, 90].

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

- Рекомендуется исследование уровня метилированных катехоламинов в крови или исследование уровня катехоламинов в моче (метанефрин, норметанефрин) через 3–6 нед после оперативного лечения ФХЦ/ПГ [37].

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

Комментарии: при положительном послеоперационном уровне метанефринов проведение инструментальных диагностических исследований (раздел 2.4).

Злокачественная феохромоцитома

- При злокачественной ФХЦ/ПГ рекомендовано купировать симптомы гормональной гиперпродукции альфа-адреноблокаторами и бета-адреноблокаторами [95].

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

- В связи с высокой частотой индолентного течения метастатической ФХЦ рекомендуется рассмотреть возможность применения у бессимптомных пациентов выжидательной тактики до прогрессирования на фоне проведения адренергической блокады в случае, если потенциальная польза применения данной тактики превысит риск для пациента, пациенту должны быть разъяснены возможные негативные аспекты этой тактики [90].

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

Комментарии: выжидательная тактика включает обследование пациента с частотой 3-6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год при отсутствии прогрессии.

- Полихимиотерапия при метастатической ФХЦ/ПГ ограничена по своей эффективности, таргетные препараты малоизучены, рекомендовано применение режима #CVD (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин) в случае, если потенциальная польза его применения превысит риск для пациента [41, 89]. Режим CVD:
- #Циклофосфамид 750 мг/м² в 1 день
- #Дакарбазин 600 мг/м² в 1 и 2 дни
- #Винкристин 1,4 мг/м², но не более РД=2 мг в 1 день, цикл 21 день

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

Комментарии: данные по применению данного режима в настоящее время ограничены, в проведенном в 2014 мета-анализе показаны спорные результаты [89].

- Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии ¹³¹I-MIBG, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии, пролонгированных ингибиторов костной резорбции [95].

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

Комментарии: Радиотаргетная терапия ¹³¹I-MIBG по клиническим показаниям проводится при синдромах МЭН (МЭН-2а, МЭН-2b) и синдроме Гиппеля–Линдау [35, 45-47]

3.5 Сопутствующая терапия

1. Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ» (Коллектив авторов: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М., Королева И. А., Семиглазова Т. Ю. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-502-511, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf>)
2. Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ» (Коллектив авторов: Манзюк Л. В., Багрова С. Г., Копп М. В., Кутукова С. И., Семиглазова Т. Ю. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-512-520, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf>)
3. Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях

- «ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И НАЗНАЧЕНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ» (Коллектив авторов: Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаета М. М. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-521-530, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf>)
4. Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «КОРРЕКЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ» (Коллектив авторов: Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-531-544, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf>)
5. Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ» (Коллектив авторов: Виценя М. В., Агеев Ф. Т., Гиляров М. Ю., Овчинников А. Г., Орлова Р. В., Полтавская М. Г., Сычева Е. А. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-545-563, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>)
6. Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ» (Коллектив авторов: Королева И. А., Болотина Л. В., Гладков О. А., Горбунова В. А., Круглова Л. С., Манзюк Л. В., Орлова Р. В. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-564-574, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf>)
7. Принципы нутритивной поддержки у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ № (Коллектив авторов: Сытов А. В., Лейдерман И. Н., Ломидзе С. В., Нехаев И. В., Хотеев А. Ж. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-575-583, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>)
8. Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ» (Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-591-603, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf>)
9. Принципы профилактики и лечения тромбозмболических осложнений у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» (Коллектив авторов: Соменова О. В., Антух Э. А., Елизарова А. Л., Матвеева И. И., Сельчук В. Ю., Черкасов В. А., DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-604-609, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf>)
10. Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях

«РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ» (Коллектив авторов: Автор: Буйденко Ю. В. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-610-616, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf>)

11. Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с НЭО соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ» (Коллектив авторов: Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н., Семенова А. И., Чубенко В. А., Юдин Д. И., DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-636-665, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-48.pdf>).
12. [Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с НЭО и хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».](#)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию пациентов с НЭО в соответствии с общими принципами реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от локализации первичной опухоли (желудок, легкое, ПЖ, прямая кишка и т.д.) (см. соответствующие клинические рекомендации) [58-61].

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

5. Профилактика

- Рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение пациентов с НЭО после завершения лечения с учетом локализации, типа и статуса опухоли (в течение всей жизни) с соблюдением следующей частоты обследований пациента:
- в 1-ый и 2-ой годы – 1 раз в 3 мес.;
- в 3–5-й годы – 1 раз в 6 мес.;
- после 5 лет – 1 раз в год [54-57].

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

Комментарии: Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания в целях раннего начала лекарственной терапии или хирургического лечения в случае хирургически операбельных клинических ситуаций. Объем обследования определяется с учетом локализации, типа и статуса опухоли - см. табл. 16 в приложении Б.

- Рекомендуется после оперативного лечения ФХЦ/ПГ при отрицательном послеоперационном уровнях метанефринов в целях диагностики возможного местного рецидива, метастатического поражения, появления новой опухоли ежегодное определение уровня метанефринов и проведение топической диагностики один раз в 2–3 года [35, 37].

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

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

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

на основе настоящих клинических рекомендаций;

3. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в

первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного образования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного

онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации НЭО или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза НЭО (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1. наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или

дневного стационара;

2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная терапия и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Основные требования к взятию биологического материала и исследованию маркеров нейроэндокринных опухолей

1. Взятие крови на биохимические маркеры проводится в утренние часы до выполнения любых диагностических и лечебных мероприятий (в том числе биотерапии) со строгим соблюдением необходимых преаналитических факторов, включая 12-часовое голодание.
2. Забор крови для определения уровня метанефринов в крови рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения.
3. Определение хромогранина А в крови и исследование уровня гастрина сыворотки крови необходимо проводить *после отмены ингибиторов протонной помпы (1–2 нед), антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа (1–2 дня), до введения аналогов соматостатина.*
4. Исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови и исследование уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче необходимо проводить *после исключения* в течение 2–3 сут ряда *продуктов питания* (бананы, авокадо, сливы, ананасы, баклажаны, помидоры, грецкие орехи, шоколад, кофе) и *лекарственных препаратов, влияющих на уровни исследуемых показателей.*
5. Для определения специфических пептидов (**соматостатин, ПП, ВИП, глюкагон**) необходимо проводить взятие крови в *специальные вакуумные системы с антикоагулянтом и ингибитором протеолитической активности (апротинин).*
6. Сбор суточной мочи для исследования уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче проводится с использованием *консерванта* (6N соляная кислота).
7. Серийные исследования маркеров должны выполняться с использованием *одинаковых тест-систем* на базе одной специализированной лаборатории. При переходе на другую тест-систему пациентам должны устанавливаться новые базальные уровни. Результаты и референсные значения, полученные при использовании тест-систем разных производителей, *не должны сравниваться.*
8. Инструкция по подготовке пациентов к исследованию биохимических маркеров выдается в лаборатории.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества
1.	Выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)
2.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при установлении диагноза)
3.	Выполнено УЗИ органов малого таза и/или КТ органов малого таза и/или МРТ органов малого таза (при установлении диагноза)
4.	Выполнено скintiграфия костей всего тела (при установлении диагноза)
5.	Выполнено скintiграфия нейроэндокринных опухолей (при установлении диагноза)
6.	Выполнено ПЭТ КТ всего тела и/или области головы (при установлении диагноза)
7.	Выполнена биопсия опухоли и/или измененных регионарных лимфоузлов и/или метастатических очагов (при установлении диагноза)
8.	Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов определения индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67, экспрессии рецепторов к соматостатину.
9.	Выполнена ХТ и/или биотерапия АС и/или биотерапия интерферонами и/или таргетная терапия и/или иммунотерапия и/или ЛТ, при наличии морфологической верификации диагноза и при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний к ХТ и/или биотерапии АС и/или биотерапии интерферонами и/или таргетной терапии и/или иммунотерапия и/или ЛТ

Список литературы

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
2. Kvols L.K. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:464–70.
3. Eriksson B., Klöppel G., Krenning E. et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – welldifferentiated jejuna-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8–19.
4. Ruzniewski P., Ish-Shalom S., Wymenga M. et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80(4):244–51.
5. Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. PROMID Study Group. Placebocontrolled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–63. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
6. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B. et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1316158.
7. Martín-Richard M., Massutí B., Pineda E. et al. TTD (Tumores del Tracto Digestivo) Study Group. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013;13:427. DOI: 10.1186/1471-2407-13-427.
8. Jann H., Denecke T., Koch M. et al. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013;98(2):137–43. DOI: 10.1159/000353785.
9. Oberg K. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 1996;57 Suppl 1:81–3.
10. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
11. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. RAD001 in Advanced neuroendocrine Tumors, 3rd Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
12. Panzuto F., Rinzivillo M., Fazio N. et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2014;19(9):966–74. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
13. Kamp K., Gumz B., Feelders R.A. et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177) Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(6):825–31. DOI: 10.1530/ERC-13-0254.
14. Hadoux J., Malka D., Planchard D. et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):289–98. DOI: 10.1530/ERC-15-0075.

15. Welin S., Sorbye H., Sebjornsen S. et al. Clinical effect of Temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117(20):4617–22. DOI: 10.1002/cncr.26124.
16. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68(2):227–32.
17. Bajetta B., Rimassa L., Carnaghi C. et al. 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998;83:372–8.
18. [Ekeblad S., Sundin A., Janson E.T. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986–91.](#)
19. [Bajetta E., Catena L., Procopio G. et al. Are capecitabine and oxaliplatin \(XELOX\) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637–42.](#)
20. [Cassier P.A., Walter T., Eymard B. et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer* 2009;115:3392–9.](#)
21. [Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015;25\(6\):567–610.](#)
22. [Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. et al. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008;13\(5\):539–47.](#)
23. [Румянцев П.О. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.](#)
24. [Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134–42.](#)
25. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma: Version 1.2018. National Comprehensive Cancer Network. Available at \[https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf\]\(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf\).](#)
26. [Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol \(R Coll Radiol\)* 2017;29:316–24.](#)
27. [Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30\(2\):134–41.](#)
28. [Capdevila J, et al, Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumors in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis *BMC Cancer* 2015;15:495 DOI 10.1186/s12885-015-1512-6](#)
29. [Bajetta E et al Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer* 2014; 120: 2457-2463](#)
30. [Yao JC, et al. *N Engl J Med* 2011;364:514–523](#)
31. [Albertelli M et al. Safety and Efficacy of High Doses Lanreotide Treatment in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors: Results from a Prospective Phase II Trial Abstract 1929 14th Annual ENETS conference \(2017\).](#)

32. [Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38\(1\): 7–41](#)
33. [Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287:1427–1434.](#)
34. [Mullins F, O’Shea P, FitzGerald R, Tormey W. Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of phaeochromocytoma in adults is not ideal. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:105–110.](#)
35. [Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, Naruse M, Karel Pacak K, Young WFJ. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2014; 99\(6\):1915–1942](#)
36. [Janssen I, Blanchet E M, Adams K, Chen C C, Millo C M, Herscovitch P, et al. Superiority of \[68Ga\]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015;17\(21\):3888-95.](#)
37. [Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174\(5\):G1-G10.](#)
38. [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.](#)
39. [P Nockel, M El Lakis, A Gaitanidis, L Yang, R Merkel, E Kebebew. - Preoperative genetic testing in pheochromocytomas and paragangliomas influences the surgical approach and the extent of adrenal surgery. - *Surgery* \(2017\), doi: 10.1016/j.surg.2017.05.025](#)
40. [Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174\(5\):G1-G10.](#)
41. [Baudin et al. *European Journal of Endocrinology* \(2014\) - Therapy for malignant chromaffin tumors.](#)
42. [Neuroendocrinology. ENETS 2017 Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. Vol.105, №3, 2017Б p.192-330///\].](#)
43. [Neuroendocrinology 2015; 101: 1-17 The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? Lisa Bodei, Anders Sundin, Mark Kidd, Vikas Prasad, Irvin M. Modlin](#)
44. [Visc Med 2017;33:358–366 Theranostics of Neuroendocrine Tumors Sze Ting Lee, Harshad R. Kulkarni, Aviral Singh, Richard P. Baum](#)
45. [Taïeb, D., Hicks, R.J., Hindié, E. et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* \(2019\) 46: 2112](#)
46. [Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma *Thyroid*. 2015 Jun 1; 25\(6\): 567–610.](#)
47. [Cancers \(Basel\). 2018 Dec; 10\(12\): 510. Management of Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids Based on Different Established Guidelines Rohit Gosain, Sarbajit Mukherjee, Sai S.](#)

[Yendamuri, and Renuka Iyer](#)

48. [Shah M. H. et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018 //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – T. 16. – №. 6. – C. 693-702.](#)
49. [Bichakjian C. K. et al. Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – T. 16. – №. 6. – C. 742-774.](#)
50. [Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2011;40:153–162.](#)
51. [Yamaguchi T, et al: Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. Cancer Sci 2014; 105: 1176–1181.](#)
52. [Sorbye H, et al: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma \(WHO G3\): the NORDIC NEC study. Ann Oncol 2013; 24: 152–160.](#)
53. [Neuroendocrinology ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors:An Update2016;103:186–194](#)
54. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors: Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network.](#)
55. [Öberg K. et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of oncology. – 2012. – T. 23. – №. suppl_7. – C. vii120-vii123.](#)
56. [Öberg K. et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of Oncology. – 2010. – T. 21. – №. suppl_5. – C. v223-v227.](#)
57. [Knigge U. et al. ENETS consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation //Neuroendocrinology. – 2017. – T. 105. – №. 3. – C. 310-319.](#)
58. [Cifu D. X., Lew H. L. Braddom s Rehabilitation Care: A Clinical Handbook E-Book. – Elsevier Health Sciences, 2017.](#)
59. [Van den Berg J. P. et al. Guideline" Cancer rehabilitation" //Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. – 2011. – T. 155. – №. 51. – C. A4104.](#)
60. [Fu J. B., Morishita S. The future of rehabilitation in oncology. – 2017.](#)
61. [Blesch K. S. Rehabilitation of the cancer patient at home //Seminars in oncology nursing. – WB Saunders, 1996. – T. 12. – №. 3. – C. 219-225.](#)
62. [Sundin A. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging //Neuroendocrinology. – 2017. – T. 105. – №. 3. – C. 212-244.](#)
63. [Muth A. et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma //Journal of internal medicine. – 2019. – T. 285. – №. 2. – C. 187-204.](#)
64. [Därr R. et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. – 2017.](#)
65. [Баранова О. Д. и др. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями //Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №. 4.](#)

66. [Bombardieri E. et al. 111 In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2010. – T. 37. – №. 7. – C. 1441-1448.](#)
67. [Kjaer A., Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2015. – T. 50. – №. 6. – C. 740-747.](#)
68. [Arora, G., & Bandopadhyaya, G. \(2018\). Paradigm shift in theranostics of neuroendocrine tumors: conceptual horizons of nanotechnology in nuclear medicine. Annals of Nuclear Medicine, 32\(3\), 151–164. doi:10.1007/s12149-018-1235-2](#)
69. [Raphael M. J. et al. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours //CMAJ. – 2017. – T. 189. – №. 10. – C. E398-E404.](#)
70. [Rinke A. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors \(PROMID\): results of long-term survival //Neuroendocrinology. – 2017. – T. 104. – №. 1. – C. 26-32.](#)
71. [Rinke A. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group //J Clin Oncol. – 2009. – T. 27. – №. 28. – C. 4656-4663.](#)
72. [Caplin M. E. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors //New England Journal of Medicine. – 2014. – T. 371. – №. 3. – C. 224-233.](#)
73. [Lee A. et al. Systematic review of the role of targeted therapy in metastatic neuroendocrine tumors //Neuroendocrinology. – 2017. – T. 104. – №. 3. – C. 209-222.](#)
74. [Kölby, L., Persson, G., Franzén, S., & Ahrén, B. \(2003\). Randomized clinical trial of the effect of interferon \$\alpha\$ on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. British Journal of Surgery, 90\(6\), 687–693. doi:10.1002/bjs.4149](#)
75. [Fazio, N., de Braud, F., Delle Fave, G., & Oberg, K. \(2006\). Interferon- and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? Annals of Oncology, 18\(1\), 13–19. doi:10.1093/annonc/mdl144](#)
76. [Bajetta, E., Catena, L., Procopio, G., De Dosso, S., Bichisao, E., Ferrari, L., ... Bajetta, R. \(2006\). Are capecitabine and oxaliplatin \(XELOX\) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 59\(5\), 637–642. doi:10.1007/s00280-006-0306-6](#)
77. [Bongiovanni A. et al. Metronomic capecitabine in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a suitable regimen and review of the literature //OncoTargets and therapy. – 2014. – T. 7. – C. 1919.](#)
78. [Tafuto S. et al. Safety and Activity of Metronomic Temozolomide in Second-Line Treatment of Advanced Neuroendocrine Neoplasms //Journal of clinical medicine. – 2019. – T. 8. – №. 8. – C. 1224.](#)
79. [Spada, F., Antonuzzo, L., Marconcini, R., Radice, D., Antonuzzo, A., Ricci, S., ... Fazio, N. \(2016\). Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. Neuroendocrinology, 103\(6\), 806–814. doi:10.1159/000444087](#)

80. [Brixii-Benmansour, H., Jouve, J.-L., Mitry, E., Bonnetain, F., Landi, B., Hentic, O., ... Cadiot, G. \(2011\). Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. Digestive and Liver Disease, 43\(11\), 912–916. doi:10.1016/j.dld.2011.07.001](#)
81. [Spada, F., Antonuzzo, L., Marconcini, R., Radice, D., Antonuzzo, A., Ricci, S., ... Fazio, N. \(2016\). Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. Neuroendocrinology, 103\(6\), 806–814. doi:10.1159/000444087](#)
82. [Garcia-Carbonero R. et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas //Neuroendocrinology. – 2016. – Т. 103. – №. 2. – С. 186-194.](#)
83. [Stueven A. K. et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: past, present and future //International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 12. – С. 3049.](#)
84. [RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочнокишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-29.pdf>](#)
85. [RUSSCO. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса. URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-04.pdf>](#)
86. [Iwasa S. et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas //Japanese journal of clinical oncology. – 2010. – Т. 40. – №. 4. – С. 313-318.](#)
87. [Mirvis E. et al. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study //Anticancer research. – 2014. – Т. 34. – №. 11. – С. 6601-6607.](#)
88. [Hadoux J. et al. Interferon-alpha treatment for disease control in metastatic pheochromocytoma/paraganglioma patients //Hormones and Cancer. – 2017. – Т. 8. – №. 5-6. – С. 330-337.](#)
89. [Niemeijer N. D. et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis //Clinical endocrinology. – 2014. – Т. 81. – №. 5. – С. 642-651.](#)
90. [Hescot S. et al. One-year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Т. 98. – №. 10. – С. 4006-4012.](#)
91. [Nagaraja V., Eslick G. D., Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis //International Journal of Surgery. – 2015. – Т. 16. – С. 7-13.](#)
92. [Amar L. et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis //European journal of endocrinology. – 2016. – Т. 175. – №. 4. – С. R135-R145.](#)
93. [Van der Horst-Schrivers A. N., Kerstens M. N., Wolffenbuttel B. H. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma //Neth J Med. – 2006. – Т. 64. – №. 8. – С. 290-5.](#)
94. [Панькив В. И. Феохромоцитома: этиология, патогенез, диагностика, клинические особенности, лечение //Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №. 8 \(40\).](#)

95. [Jimenez, P., Tatsui, C., Jessop, A., Thosani, S., & Jimenez, C. \(2017\). Treatment for Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: 5 Years of Progress. Current Oncology Reports, 19\(12\). doi:10.1007/s11912-017-0643-0](#)
96. [Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. _____](#)
97. [Neuroendocrinology 2015; 101: 1-17 The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? Lisa Bodei, Anders Sundin, Mark Kidd, Vikas Prasad, Irvin M. Modlin DOI: 10.1159/000367850](#)
98. [Fluorine-18-fluorodihydroxyphenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors \(Carcinoids and Pheochromocytomas\). Zanzi I, Studentsova Y, Bjelke D, Warner R, Babcheyk B, Chaly T DOI: 10.4103/jcis.JCIS_107_16](#)
99. [Irene Virgolini et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE \(Eur J Nucl Med Mol Imaging \(2010\) 37:2004–2010 DOI 10.1007/s00259-010-1512-3\)](#)
00. [Neuroendokrine Tumoren Klassifikation, Klinik und Bildgebung Neuroendocrine tumors Classification, clinical presentation and imaging H. Scherübl, F. Raue & K. Frank-Raue DOI: 10.1007/s00117-019-0574-x](#)
01. [99mTc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung \(and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases\) Vittorio Briganti, Vincenzo Cuccurullo*, Valentina Berti, Giuseppe Danilo Di Stasio, Flavia Linguanti, Francesco Mungai, Luigi Mansi. DOI : 10.2174/1874471013666191230143610](#)
02. [111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging Emilio Bombardieri & Valentina Ambrosini & Cumali Aktolun & Richard P. Baum & Angelica Bishof-Delaloye & Silvana Del Vecchio & Lorenzo Maffioli & Luc Mortelmans & Wim Oyen & Giovanna Pepe & Arturo Chiti](#)
03. [Neuroendokrine Tumoren Klassifikation, Klinik und Bildgebung Neuroendocrine tumors Classification, clinical presentation and imaging H. Scherübl, F. Raue & K. Frank-Raue DOI: 10.1007/s00117-019-0574-x](#)
04. [Irene Virgolini et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE \(Eur J Nucl Med Mol Imaging \(2010\) 37:2004–2010 DOI 10.1007/s00259-010-1512-3\)](#)

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Артамонова Е.В.**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Бельцевич Д.Г.**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
3. **Бохян В.Ю.**, д.м.н., заведующий отделением диагностическим ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Горбунова В.А.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. **Делекторская В.В.**, д.м.н., заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
6. **Долгушин М.Б.**, д.м.н., профессор РАН и РМАНПО, заведующий отделением ПЭТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
7. **Егоров А.В.**, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической хирургии УКБ 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
8. **Емельянова Г.С.**, к.м.н., ассистент кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
9. **Каспшик С.М.**, врач отделения ПЭТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
10. **Кузьминов А.Е.**, к.м.н., научный сотрудник отделения биотехнологий № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
11. **Любимова Н.В.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
12. **Маркович А.А.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения научно-консультативных амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
13. **Орел Н.Ф.**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
14. **Орлов С.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.
15. **Орлова К.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
16. **Орлова Р.В.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ СПбГОД.

17. **Романов И.С.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
18. **Трифанов В.С.**, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.
19. **Хомяков В.М.**, заведующий Торакоабдоминального хирургического отделения Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
20. **Петров Л.О.**, Заведующий отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
21. **Пирогов С.С.**, заведующий Отдела эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
22. **Феденко А.А.**, заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
23. **Болотина Л.В.**, заведующий Отделения химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
24. **Фалалеева Н.А.**, Заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
25. **Филоненко Е.В.**, заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Невольских А.А.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., главный врач клиники МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Иванов С.А.**, д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиологи;
- врачи-эндокринологи;
- врачи-патологоанатомы;
- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме в России и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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 исследования
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 мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные 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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с НЭО. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные

предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности.

Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема: алгоритм лечения пациента с НЭО ПЖ

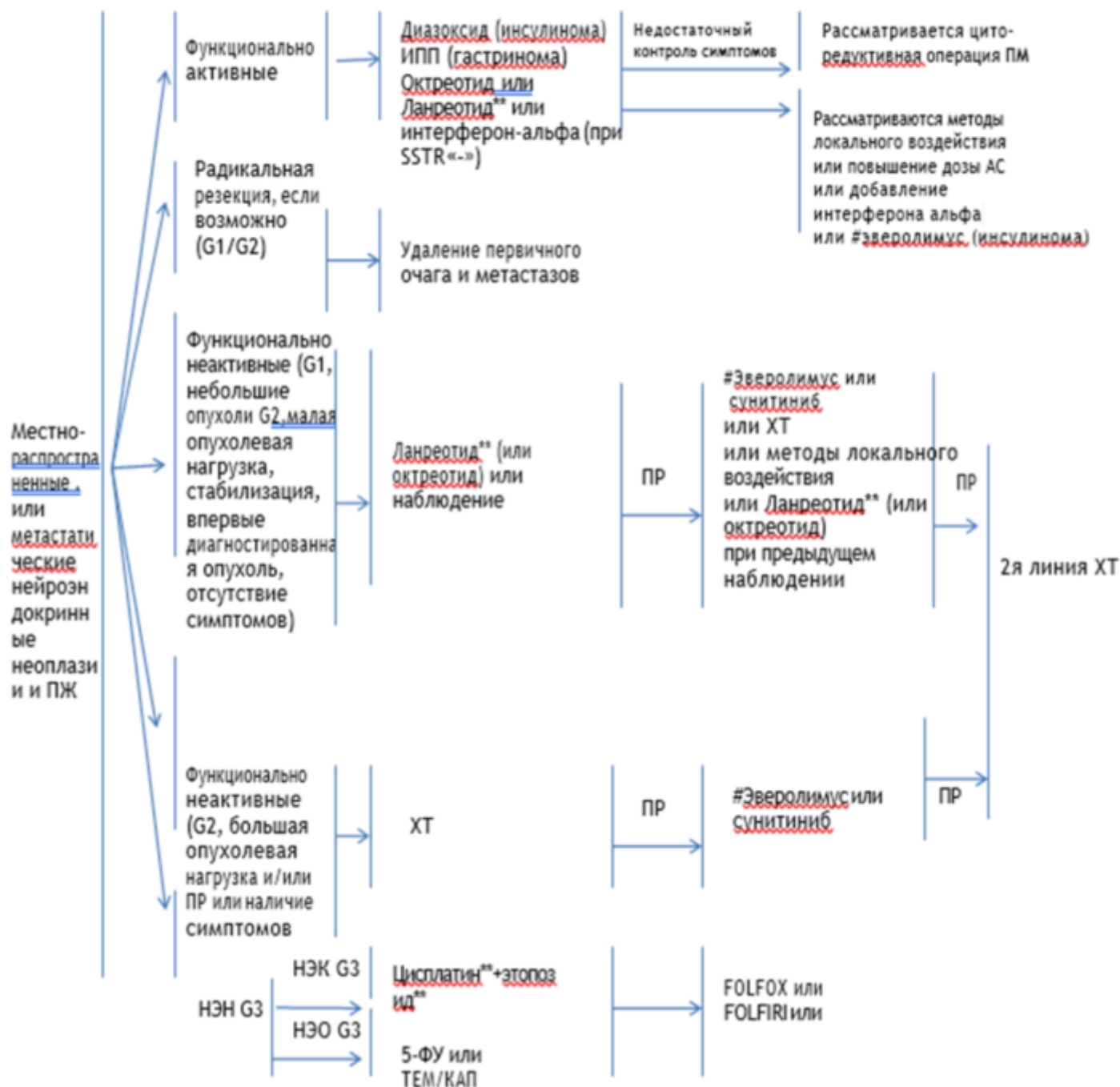


Схема 2. Блок-схема: алгоритм лечения больных с НЭО ЖКТ

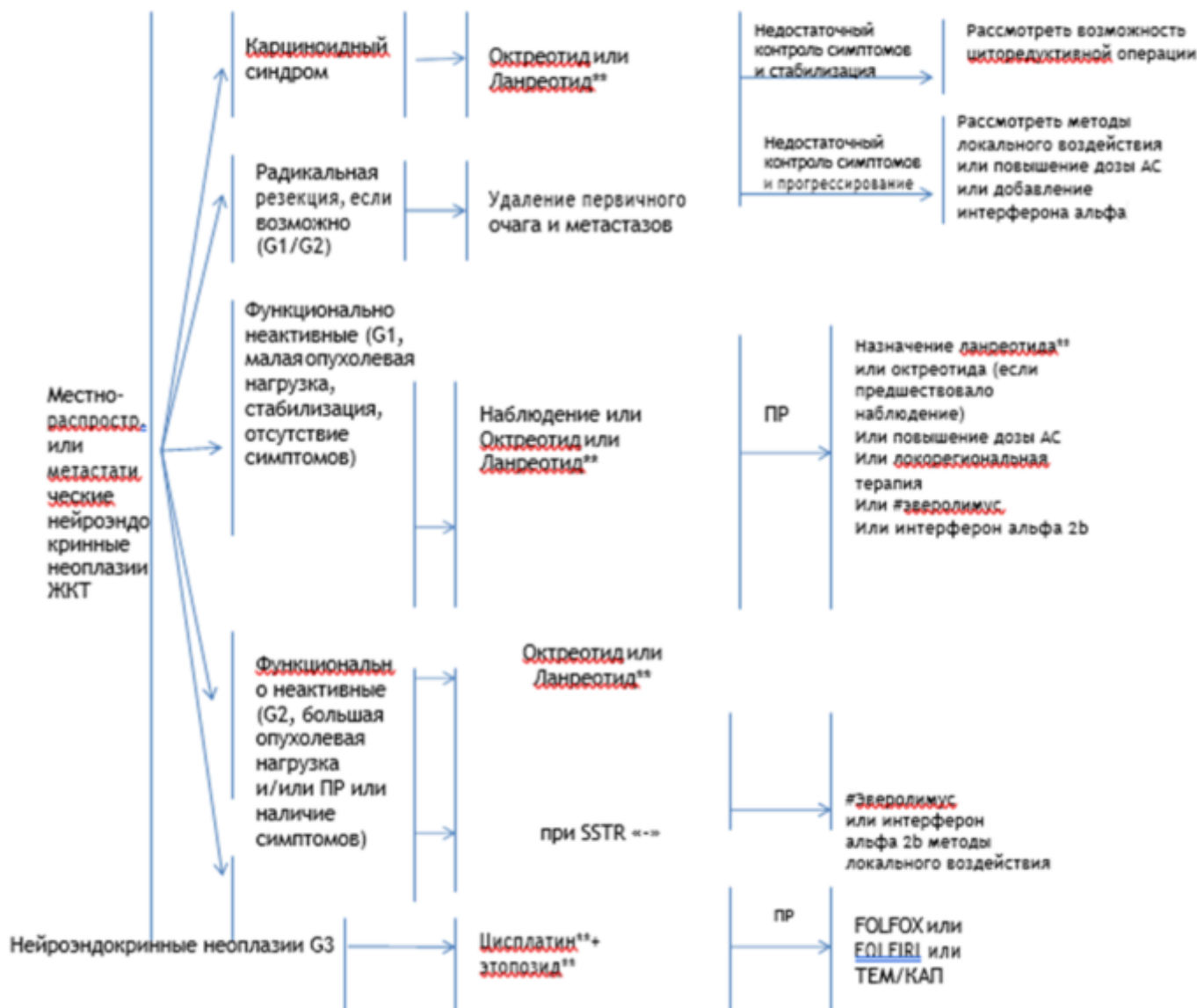
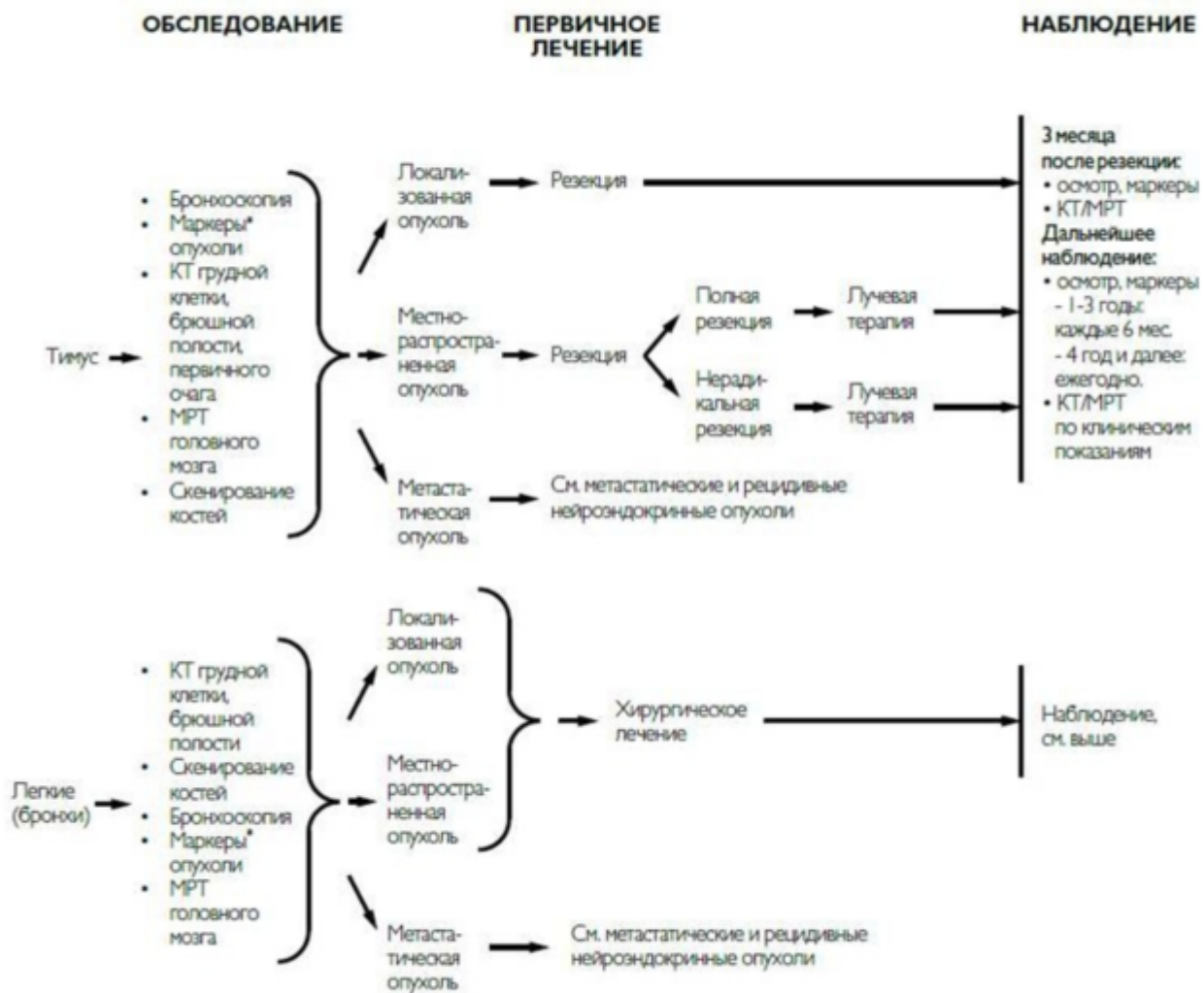


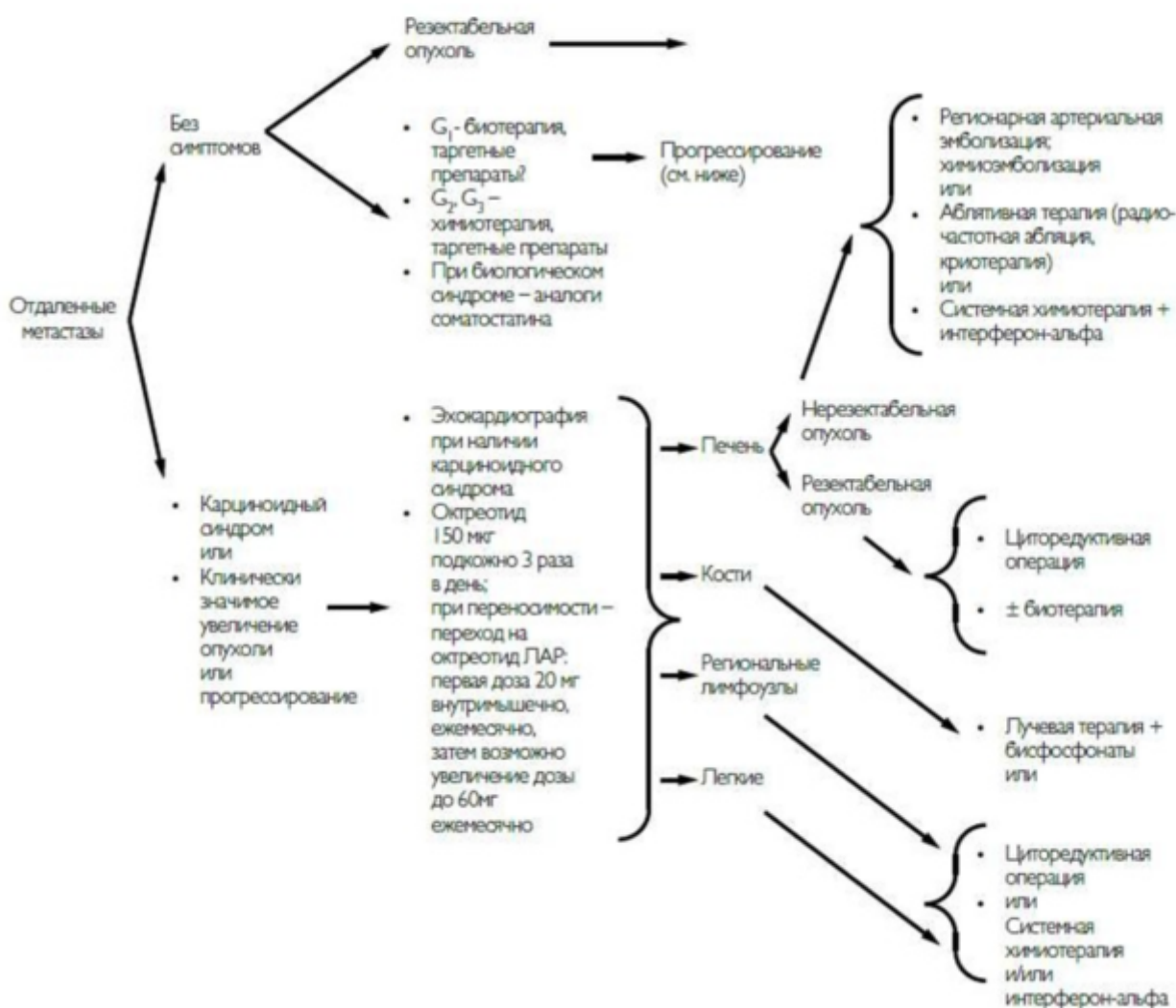
Схема 3. Алгоритм действия врача в выборе обследования и лечения при НЭО



Маркеры* : иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза; уровень в плазме крови: хромогранин А, АКТГ, соматотропин, инсулино-подобный фактор роста, НСЕ; уровень в моче: кортизол

Схема 4. Алгоритм выбора лечения при рецидивных и метастатических НЭО

легких



Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с нейроэндокринными опухолями

Таблица 15. Рекомендации по использованию маркеров НЭО (ENETS Consensus Guidelines, 2017)

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	<ul style="list-style-type: none"> ХгА ПП (НЭО ПЖ) НСЕ (НЭО легких и тимуса G₂₋₃)
Функционирующие	<ul style="list-style-type: none"> ХгА ПП (НЭО ПЖ и ЖКТ) НСЕ (НЭО легких и тимуса G₂₋₃) <p>Дополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной: Карциноидный синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-ГИУК

	<ul style="list-style-type: none"> • Серотонин Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов • Гастрин + РН-метрия • Инсулин + С-пептид + гликемия • Глюкагон • Соматостатин • ВИП • АКТГ, кортизол • Кальцитонин • ПТГ • Прولاктин <p>Карциноидная болезнь сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pro-BNP: ежегодно для наблюдения пациентов с карциноидным синдромом с целью выявления и контроля течения карциноидной болезни сердца
--	--

Таблица 16. Рекомендации по наблюдению пациентов с НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (в течение всей жизни)

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Срок наблюдения, мес	Биохимические маркеры	Эндоскопия
Легкие	Типичный карциноид	Резецированная	6–12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	Бронхоскопия 5–10 л
		Резидуальная/метастатическая	3–6		Бронхоскопия 5–10 л
	Атипичный карциноид	Резецированная	3–6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин, НСЕ, АКТГ, кортизол, антидиуретический гормон, гистамин	Бронхоскопия 1–3 год
		Резидуальная/метастатическая	3		Бронхоскопия 1–3 год
	Крупноклеточная NEC	Резецированная/нерезецированная	2–3	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин	Бронхоскопия при наличии симптомов
Тимус	Типичный карциноид	Резецированная/резидуальная/метастатическая	6–12	ХгА	–
	Атипичный карциноид		3–6	ХгА, НСЕ, АКТГ	–
	Низкодифференцированная NEC	Резецированная/нерезецированная	2–3		–
Пищевод	G ₁₋₂	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА	12 мес при наличии симптомов
	G ₃				
Желудок	Тип 1, G ₁₋₂	Резецированная/нерезецированная	6–12	Гастрин, ХгА, В ₁₂	12 мес при наличии симптомов
	Тип 2, G ₁₋₂				
	Тип 3, G ₁₋₃		2–3	ХгА	
Двенадцатиперстная кишка	Гастронома, G ₁₋₂	Резецированная	6–12	Гастрин, ХгА, Ca ⁺² , ПТГ, рН желудочного сока	12 мес при наличии симптомов

	Гастронома. G ₁₋₂	Нерезецированная	3-6		6-12 мес при наличии симпто
	Другие типы, G ₁₋₂	Резецированная/ нерезецированная	3-6	ХгА, соматостатин	12 мес при наличии симпто
	G ₃		3	ХгА	
ПЖ	Инсулинома, G ₁₋₂	Резецированная	3-6	Инсулин, С-пептид, гликемия, ХгА	-
		Нерезецированная			-
	Гастронома, G ₁₋₂	Резецированная	3-6	Гастрин, ХгА, ПП, Ca ²⁺ , ПТГ, В ₁₂ , рН желудочного сока	-
		Нерезецированная			-
	Другие функционирующие, G ₁₋₂	Резецированная/ нерезецированная	3-6	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	-
	Нефункционирующие, G ₁₋₂	Резецированная/ нерезецированная	3-6	ХгА, ПП	-
G ₃	Резецированная/ нерезецированная	3	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол	-	
Тонкий кишечник	G ₁₋₂	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	-
	G ₁₋₂	Резидуальная/ метастатическая	3-6		-
	G ₃	Резецированная/ нерезецированная	3		-
Аппендикс	G ₁₋₂ <2 см	Резецированная	-	-	-
	G ₁₋₂ >2 см	Резецированная/ нерезецированная	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	-
	G ₃		3		-
Ободочная кишка	G ₁₋₂	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	12-24
	G ₁₋₂	Резидуальная/ метастатическая	3-6		
	G ₃	Резецированная/ нерезецированная	3	ХгА	При наличии симпто
Прямая кишка	G ₁₋₂ , <1 см	Резецированная	12	ХгА	При наличии симпто
	G ₁₋₂ , 1-2 см				12 мес при наличии симпто
	G ₁₋₂ , >2 см		3-12		6-12 мес при наличии симпто
	G ₃		3		
Метастаз не выявленного первичного очага из	G ₁₋₂	Резецированные/ метастатическая	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	-
	G ₃		3		-

Примечание. Таблица адаптирована по “ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: follow-up and documentation”, 2017.

Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендуется: при осложнениях ХТ – связаться с врачом-онкологом (химиотерапевтом).

1. При повышении температуры тела до 38 °С и выше:

- связаться с врачом-онкологом (химиотерапевтом).

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта в соответствии с назначением врача-онколога. При диарее:
- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- принимать препараты в соответствии с назначением врача-онколога

4. При тошноте:

- принимать препараты в соответствии с назначением врача-онколога

Приложение Г.

Название на русском: Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть