

Утверждено:
Общественная организация
"Российская Ассоциация Эндокринологов"

Утверждено:
Общероссийская общественная
организация "Российское общество
клинической онкологии"

Утверждено:
Общероссийский национальный союз
"Ассоциация онкологов России"
Протокол от

м.п.

м.п.

Президент АОП, академик РАН

Каприн А.Д.
м.п.

Клинические рекомендации

Нейроэндокринные опухоли

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

C10, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C11, C11.0, C11.1, C11.2, C11.3, C11.8, C11.9, C14, C14.0, C14.1, C14.2, C14.8, C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9, C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9, , C17.0, C17.1, C17.2, C17.3, C17.8, C17.9, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20, C21.0, C21.1, C21.2, C21.8, C22, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9, C26.0, C26.8, C26.9, C33, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9, C37, C38, C39, C44, C44.0, C44.1, C44.2, C44.3, C44.4, C44.5, C44.6, C44.7, C44.8, C44.9, C48.8, C50, C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9, C51.0, C51.1, C51.2, C51.8, C51.9, C52, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9, C55, C56, C57.0, C57.1, C57.2, C57.3, C57.4, C57.7, C57.8, C57.9 C61, C64, C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.1, C68.8, C68.9, C73, C74.1, C74.9, C75.0, C75.1, C75.2, C75.3, C75.4, C75.5, C75.8, C75.9, C78.0, C78.1, C78.2, C78.3, C78.4, C78.5, C78.6, C78.7, C78.8 C80.0, C80.9, C97.

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 202 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии"
- Общественная организация "Российская Ассоциация Эндокринологов"

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
(протокол от _____)»

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений | 4 |
| Термины и определения | 6 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)..... | 7 |
| 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). | 7 |
| 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 7 |
| 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 7 |
| 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. | 8 |
| 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). | 21 |
| 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..... | 27 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики | 27 |
| 2.1. Жалобы и анамнез | 28 |
| 2.2. Физикальное обследование..... | 28 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования..... | 28 |
| 2.4. Инструментальные диагностические исследования | 33 |
| 2.4.1 Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей | 36 |
| 2.5 Иные диагностические исследования..... | 39 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 41 |
| 3.1. Хирургическое лечение (локализованные, резектабельные местно-распространенные и резектабельные метастатические нейроэндокринные опухоли)..... | 41 |
| 3.2. Адъювантная (послеоперационная) химиотерапия Ошибка! Закладка не определена. | |
| 3.3. Лекарственная терапия пациентов с неоперабельными НЭО всех локализаций | 44 |
| 3.3.1 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G ₁ , G ₂ | 44 |
| 3.3.2 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G ₃ | 51 |

| | |
|--|--|
| 3.3.3 Низкодифференцированный нейроэндокринный рак (нейроэндокринные неоплазии, NEC) (G3 Ki-67 >20 %) | 55 |
| 3.4 Лечение феохромоцитомы/параганглиомы | 59 |
| 3.5 Сопутствующая терапия | 62 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов | Ошибка! Закладка не определена. |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 70 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 71 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) | 74 |
| 7.1 Основные требования к взятию биологического материала и исследованию маркеров нейроэндокринных опухолей | 74 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 75 |
| Список литературы | 77 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций | 101 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 105 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата | 108 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 109 |
| Приложение В. Информация для пациента | 118 |
| Приложение Г. Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ/ECOG | 119 |

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АСЗК – артериально-стимулированный забор крови

АСС – соматостатин и его аналоги

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

НЭК – нейроэндокринный рак

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПГ – параганглиома

ПЖ – поджелудочная железа

ПП – панкреатический полипептид

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПРРТ – пептид-рецепторная радионуклидная терапия

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

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

РНТ - радионуклидная терапия

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

СТС – скintiграфия рецепторов соматостатина,

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФХЦ – феохромоцитома

ХгА – хромогранин А

ХТ – химиотерапия

5-ГИУК – 5-гидроксииндолилуксусная кислота

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

^{18}F -ФДГ- флудезоксиглюкоза [^{18}F]

^{18}F -L-DOPA - ^{18}F -фтор-L-3,4-дигидроксифенилаланин

G (grade) – степень злокачественности

^{68}Ga -DOTATATE - ^{68}Ga gallium [^{68}Ga] DOTA-(Tyr3)- octreotate

^{68}Ga -DOTATOC - ^{68}Ga DOTA- (Phe1)-(Tyr3)- octreotide

^{68}Ga -DOTANOC - ^{68}Ga - DOTA-(Nal3)-octreotide

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

NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид

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

STS- Somatostatin Receptor Scintigraphy

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HYNIC-D-(Phe1)-(Tyr3)-octreotide

** – 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 (H01CB соматостатин и аналоги) 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 по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

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, возможно, связанный с улучшением диагностики

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

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). По последним данным заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями в России выросла с 0,03 случаев на 100 тыс. населения в 2001г. до 5,19 на 100 тыс. населения в 2019г. Заболеваемость в США выросла с 5,25 на 100 тыс. населения в 2004г. до 8,4 на 100 тыс. населения в 2016г (107).

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.

C10 Злокачественные образования ротоглотки

C10.0 Ямки надгортанника

C10.1 Передней поверхности надгортанника

C10.2 Боковой стенки ротоглотки

C10.3 Задней стенки ротоглотки

C10.4 Жаберных щелей

C10.8 Злокачественное новообразование ротоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C10.9 Ротоглотки неуточненное

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 (НЭК) NOS | 8246/3 |
|--------------------------------|--------|

| | |
|---------------------|--------|
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
|---------------------|--------|

| | |
|--------------------|--------|
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
|--------------------|--------|

| | |
|---|--------|
| Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN) | 8154/3 |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| Комбинированная мелкоклеточная аденокарцинома | 8045/3 |
|---|--------|

| | |
|--|--------|
| Комбинированная мелкоклеточная плоскоклеточная | 8045/3 |
|--|--------|

карцинома

C11 Злокачественные образования носоглотки

C11.0 Верхней стенки носоглотки

C11.1 Задней стенки носоглотки

C11.2 Боковой стенки носоглотки

C11.3 Передней стенки носоглотки

C11.8 Злокачественное новообразование носоглотки, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C11.9 Носоглотки неуточненное

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 (НЭК) NOS | 8246/3 |
|--------------------------------|--------|

| | |
|---------------------|--------|
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
|---------------------|--------|

| | |
|--------------------|--------|
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
|--------------------|--------|

| | |
|---|--------|
| Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN) | 8154/3 |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| Комбинированная мелкоклеточная аденокарцинома | 8045/3 |
|---|--------|

| | |
|---|--------|
| Комбинированная мелкоклеточная плоскоклеточная карцинома | 8045/3 |
|---|--------|

C14 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки

C14.0 Глотки неуточненное

C14.1 Гортаноглотки

C14.2 Глоточного кольца Вальдейера [Waldeyer]

C14.8 Злокачественное новообразование губы, полости рта и глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

| | |
|---|--------|
| 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 (НЭК) NOS | 8246/3 |
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
| Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN) | 8154/3 |
| Комбинированная мелкоклеточная аденокарцинома | 8045/3 |
| Комбинированная мелкоклеточная плоскоклеточная карцинома | 8045/3 |

C15 Злокачественные образования пищевода

| | |
|---|--|
| C15.0 Шейный отдел пищевода | |
| C15.1 Грудной отдел пищевода | |
| C15.2 Злокачественное новообразование абдоминального отдела пищевода | |
| C15.3 Верхняя треть пищевода; проксимальная треть пищевода | |
| C15.4 Средняя треть пищевода | |
| C15.5 Нижняя треть пищевода; дистальная треть пищевода | |
| C15.8 Злокачественное новообразование пищевода, выходящее за пределы пищевода | |
| C15.9 Пищевод неуточненное | |

| | |
|---|--------|
| 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 (НЭК) NOS | 8246/3 |
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
| Смешанная нейроэндокринная-не- | 8154/3 |

нейроэндокринная неоплазия (MINEN)

Комбинированная мелкоклеточная аденокарцинома 8045/3

Комбинированная мелкоклеточная плоскоклеточная
карцинома 8045/3

C16 Злокачественное новообразование желудка

C16.0 Кардия, БДУ

C16.1 Дно желудка

C16.2 Тело желудка

C16.3 Злокачественное новообразование преддверия привратника

C16.4 Привратник

C16.5 Малая кривизна желудка, БДУ

C16.6 Большая кривизна желудка, БДУ

C16.8 Злокачественное новообразование желудка, выходящее за пределы одной и
более из вышеуказанных локализаций

C16.9 Желудок неуточненная локализация

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 G₁ 8240/3

НЭО G₂ 8249/3

НЭО G₃ 8249/3

Соматостатинпродуцирующая D-клеточная НЭО 8156/3

Гастринпродуцирующая G-клеточная НЭО 8153/3

Серотонинпродуцирующая EC-клеточная НЭО 8156/3

Нейроэндокринный рак (НЭК) NOS 8246/3

Крупноклеточный НЭК 8013/3

Мелкоклеточный НЭК 8041/3

Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия 8154/3

(MINEN)

Смешанный аденонейроэндокринная карцинома или железисто-нейроэндокринный рак (MANEC) 8244/3

Смешанная аденокарцинома-НЭО 8244/3

C17.0 Злокачественное новообразование двенадцатиперстной кишки

C17.1 Злокачественное новообразование тощей кишки

C17.2 Злокачественное новообразование подвздошной кишки

C17.3 Злокачественное новообразование дивертикула Меккеля [Meckel]

C17.8 Злокачественное новообразование тонкого кишечника,, выходящее за пределы одной и более из вышеуказанных локализаций

C17.9 Злокачественное новообразование тонкого кишечника неуточненной локализации

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS 8240/3

НЭО G₁ 8240/3

НЭО G₂ 8249/3

НЭО G₃ 8249/3

Гастронома NOS 8153/3

Соматостатинома NOS 8156/3

Энтерохромаффиноклеточный карциноид 8241/3

Экстраадреналовая параганглиома NOS 8693/3

Нейроэндокринный рак (НЭК) NOS 8246/3

Крупноклеточный НЭК 8013/3

Мелкоклеточный НЭК 8041/3

Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия 8154/3

(MINEN)

C18.0 Злокачественное новообразование слепой кишки

C18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка

C18.2 Злокачественное новообразование восходящей ободочной кишки

C18.3 Злокачественное новообразование печеночного изгиба

C18.4 Злокачественное новообразование поперечной ободочной кишки

C18.5 Злокачественное новообразование селезеночного изгиба

C18.6 Злокачественное новообразование нисходящей ободочной кишки

C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки

C18.8 Злокачественное новообразование ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более из вышеуказанных локализаций

C18.9 Злокачественное новообразование ободочной кишки неуточненной локализации

C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

C20 Злокачественное новообразование прямой кишки

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS 8240/3

НЭО G₁ 8240/3

НЭО G₂ 8249/3

НЭО G₃ 8249/3

L-клеточная опухоль 8152/3

Глюкагонподобная пептидпродуцирующая опухоль 8152/3

PP/PYY-продуцирующая опухоль 8152/1

Энтерохромаффинноклеточный карциноид 8241/3

Серотонинпродуцирующая опухоль 8241/3

Нейроэндокринный рак (НЭК) NOS 8246/3

Крупноклеточный НЭК 8013/3

Мелкоклеточный НЭК 8041/3

Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN) 8154/3

C21.0 Злокачественное новообразование заднего прохода неуточненной локализации

C21.1 Злокачественное новообразование анального канала

C21.2 Злокачественное новообразование клоакогенной зоны

C21.8 Злокачественное новообразование прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций

Классификация ВОЗ, 2019

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS 8240/3

НЭО G₁ 8240/3

НЭО G₂ 8249/3

НЭО G₃ 8249/3

Нейроэндокринный рак (НЭК) NOS 8246/3

Крупноклеточный НЭК 8013/3

Мелкоклеточный НЭК 8041/3

Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MINEN) 8154/3

C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

C23 Злокачественное новообразование желчного пузыря

C24.0 Злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока

C24.1 Злокачественное новообразование ампулы фатерова сосочка

C24.8 Злокачественное новообразование желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C24.9 Злокачественное новообразование желчных путей неуточненное

C25.0 Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы

C25.1 Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы

C25.2 Злокачественное новообразование хвоста поджелудочной железы

C25.3 Злокачественное новообразование протока поджелудочной железы

C25.4 Злокачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы

C25.7 Злокачественное новообразование других частей поджелудочной железы

C25.8 Злокачественное новообразование поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C25.9 Злокачественное новообразование поджелудочной железы неуточненное

Классификация ВОЗ, 2019

Панкреатические нейроэндокринные неоплазии (PanNENs)

Нефункционирующие панкреатические НЭО (PanNETs)

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома 8150/0

Нейроэндокринная опухоль (НЭО) NOS 8240/3

НЭО G₁ 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 (НЭК) 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 эндокринный протоковый рак | 8154/3 |

C26.0 Злокачественное новообразование кишечного тракта неуточненной части

C26.8 Злокачественное новообразование органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C26.9 Злокачественное новообразование неточно обозначенных локализаций в пределах пищеварительной системы

Классификация ВОЗ, 2019

См. выше.

C33 Злокачественное новообразование трахеи

C34.0 Злокачественное новообразование главного бронха

С34.1 Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого

С34.2 Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого

С34.3 Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого

С34.8 Злокачественное новообразование бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С34.9 Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации

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 |
|--|--------|

С37 Злокачественное новообразование вилочковой железы (тимуса)

С38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры

С39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов

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 |

С48.8 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Классификация ВОЗ, 2017

Параганглиома

8693/3

C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы

Классификация ВОЗ, 2017

Медуллярный рак

8345/3

Смешанный медуллярный и фолликулярный рак

8346/3

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

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-нааружный квадрант молочной железы

C50.6 Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы

C50.8 Злокачественное новообразование молочной железы, выходящее за пределы одной и более из вышеописанных областей

C50.9 Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части

Классификация ВОЗ, 2012

Рак с нейроэндокринными характеристиками

Нейроэндокринная опухоль, высокодифференцированная

8246/3

Нейроэндокринный рак, низкодифференцированный

8041/3

(мелкоклеточный рак, крупноклеточный нейроэндокринный рак)

8013/3

Рак с нейроэндокринной дифференцировкой

8574/3

C44 Другие злокачественные новообразования кожи

C44.0 Другие злокачественные новообразования кожи губы

C44.1 Другие злокачественные новообразования кожи века, включая спайку век

C44.2 Другие злокачественные новообразования кожи уха и наружного слухового прохода

C44.3 Другие злокачественные новообразования кожи других и неуточненных частей

лица

C44.4 Другие злокачественные новообразования кожи волосистой части головы и шеи

C44.5 Другие злокачественные новообразования кожи туловища

C44.6 Другие злокачественные новообразования кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса

C44.7 Другие злокачественные новообразования кожи нижней конечности, включая тазобедренную область

C44.8 Другие злокачественные новообразования кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C44.9 Другие злокачественные новообразования кожи неуточненной области

(за исключением кожи полового члена C60.9 и кожи мошонки C63.2)

Классификация ВОЗ, 2018

Рак из клеток Меркеля

8247/3

C51.0 Злокачественное новообразование большой срамной губы

C51.1 Злокачественное новообразование малой срамной губы

C51.2 Злокачественное новообразование клитора

C51.8 Злокачественное новообразование вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C51.9 Злокачественное новообразование вульвы неуточненной части

Классификация ВОЗ, 2014

НЭК высокой степени злокачественности

Мелкоклеточный НЭК

8041/3

Крупноклеточный НЭК

8013/3

Рак из клеток Меркеля

8247/3

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53.0 Злокачественное новообразование внутренней части шейки матки

C53.1 Злокачественное новообразование наружной части шейки матки

C53.8 Злокачественное новообразование шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C53.9 Злокачественное новообразование шейки матки неуточненной части

Классификация (ВОЗ, 2014)

НЭО низкой степени злокачественности

Карциноидная опухоль

8240/3

| | |
|--|--------|
| Атипичная карциноидная опухоль | 8249/3 |
| НЭК высокой степени злокачественности | |
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
| C54.0 Злокачественное новообразование перешейка матки | |
| C54.1 Злокачественное новообразование эндометрия | |
| C54.2 Злокачественное новообразование миометрия | |
| C54.3 Злокачественное новообразование дна матки | |
| C54.8 Злокачественное новообразование тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций | |
| C54.9 Злокачественное новообразование тела матки неуточненной локализации | |
| C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации | |
| Классификация ВОЗ, 2014 | |
| НЭО низкой степени злокачественности | |
| Карциноидная опухоль | 8240/3 |
| НЭК высокой степени злокачественности | |
| Мелкоклеточный НЭК | 8041/3 |
| Крупноклеточный НЭК | 8013/3 |
| C56 Злокачественное новообразование яичника | |
| 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 Злокачественное новообразование фаллопиевой трубы | |
| C57.1 Злокачественное новообразование широкой связки матки | |
| C57.2 Злокачественное новообразование круглой связки матки | |
| C57.3 Злокачественное новообразование параметрия | |

C57.4 Злокачественное новообразование придатков матки неуточненных

C57.7 Злокачественное новообразование других уточненных женских половых органов

C57.8 Злокачественное новообразование женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C57.9 Злокачественное новообразование женских половых органов неуточненной локализации

Классификация ВОЗ, 2014

См. выше.

C61 Злокачественное новообразование предстательной железы

Классификация ВОЗ, 2016

| | |
|---|--------|
| Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль | 8240/3 |
|---|--------|

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Мелкоклеточный нейроэндокринный рак | 8041/3 |
|-------------------------------------|--------|

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Крупноклеточный нейроэндокринный рак | 8013/3 |
|--------------------------------------|--------|

| | |
|--|--------|
| Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой | 8574/3 |
|--|--------|

Классификация ВОЗ, 2016

| | |
|---|--------|
| Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль | 8013/3 |
|---|--------|

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Крупноклеточный нейроэндокринный рак | 8246/3 |
|--------------------------------------|--------|

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Мелкоклеточный нейроэндокринный рак | 8041/3 |
|-------------------------------------|--------|

| | |
|---------------|--------|
| Параганглиома | 8700/0 |
|---------------|--------|

C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

C65 Злокачественное новообразование почечных лоханок

C66 Злокачественное новообразование мочеточника

C67.0 Злокачественное новообразование треугольника мочевого пузыря

C67.1 Злокачественное новообразование купола мочевого пузыря

| | |
|--|-------|
| C67.2 Злокачественное новообразование боковой стенки мочевого пузыря | C67.3 |
|--|-------|

Злокачественное новообразование передней стенки мочевого пузыря

C67.4 Злокачественное новообразование задней стенки мочевого пузыря

C67.5 Злокачественное новообразование шейки мочевого пузыря C67.6

Злокачественное новообразование мочеточникового отверстия

C67.7 Злокачественное новообразование первичного мочевого протока (урахуса) C67.8

Злокачественное новообразование мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C67.9 Злокачественное новообразование мочевого пузыря неуточненной части C68.0

Злокачественное новообразование уретры C68.1 Злокачественное новообразование парауретральных желез

C68.8 Злокачественное новообразование мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C68.9 Злокачественное новообразование мочевых органов неуточненное

Классификация ВОЗ, 2016

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль 8240/3

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак 8041/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак 8013/3

Параганглиома 8693/1

C74.1 Злокачественное новообразование мозгового слоя надпочечника

C74.9 Злокачественное новообразование надпочечника неуточненной части

Классификация ВОЗ, 2017

Феохромоцитома 8700/3

Параганглиома 8693/3

C75.0 Злокачественное новообразование паращитовидной [околощитовидной] железы

C75.1 Злокачественное новообразование гипофиза

C75.2 Злокачественное новообразование краниофарингеального протока

C75.3 Злокачественное новообразование шишковидной железы

C75.4 Злокачественное новообразование каротидного гломуса

Классификация ВОЗ, 2017

Параганглиома

8692/3

C75.5 Злокачественное новообразование аортального гломуса и других параганглиев

Классификация ВОЗ, 2017

Параганглиома

8692/3

C75.8 Злокачественное новообразование более чем одной эндокринной железы
неуточненное

C75.9 Злокачественное новообразование эндокринной железы неуточненной C78.0
Вторичное злокачественное новообразование легкого

C78.1 Вторичное злокачественное новообразование средостения

C78.2 Вторичное злокачественное новообразование плевры

C78.3 Вторичное злокачественное новообразование других и не уточненных органов
дыхания

C78.4 Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника

C78.5 Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой
кишки

C78.6 Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и
брюшины

C78.7 Вторичное злокачественное новообразование печени и внутрипеченочного
желчного протока

C78.8 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов
пищеварения

C80.0 Злокачественное новообразование без уточнения локализации

C80.9 Злокачественное новообразование неуточненное

C97 Злокачественное новообразование самостоятельных (первичных) множественных
локализаций

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, подвздошная кишка.
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 (× 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 (× 40) = 2 мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности. Соответственно в группы G₁₋₂ 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 |
| НЭК (NEC), мелкоклочный тип (SCNEC) | Низкодифференцированные | Высокая | >20 | >20 |
| НЭК (NEC), крупноклочный тип (LCNEC) | | | >20 | >20 |
| MINEN | Высоко- или низкодифференцированные | Различная | Различно е число | Различны й |

***Примечание.** Нейроэндокринные неоплазии – термин, объединяющий высококодифференцированные НЭО и низкодифференцированный НЭК. 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 подразделяются 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. АКТГ-ома – АКТГ-продукция, синдром Кушинга.

Имеются и другие очень редкие гормонпродуцирующие опухоли.

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН-1, Синдром Вермера):

1. гиперпаратиреоз;
2. гастринома;
3. глюкагонома, инсулинома;
4. ВИПома, полипептидома ПЖ, соматостатинома, нефункционирующие опухоли;
5. опухоли гипофиза;
6. пролактинома;
7. синдрома Кушинга;
8. акромегалия;
9. аденома, продуцирующая тиреотропный гормон;
10. нефункционирующая аденома;
11. опухоль надпочечника;
12. 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, синдром Сиппла):

1. медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ);
2. феохромоцитома (ФХЦ);
3. гиперпаратиреоз;
4. марфаноподобный синдром;
5. слизистые невриномы;
6. нейропатии;
7. амилоидоз Lichen planus.

Синдром Сиппла – аутосомно-доминантно-наследуемое сочетание МРЩЖ, ФХЦ и опухолей паращитовидных желез. В 1974 г. Сайзмор и соавт. показали, что МЭН-2 объединяет 2 группы пациентов с ФХЦ и МРЩЖ: 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 стадируются 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):

1. желудок;
2. двенадцатиперстная кишка, фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка;
3. ПЖ;
4. червеобразный отросток;
5. 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. Нефункционирующие 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с карциномой Меркеля,

мелкоклеточным раком легкого, медуллярным раком 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.

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).*
4. *Гастрин сыворотки крови (исследование уровня гастрина сыворотки крови) – при высокодифференцированных НЭО желудка.*

Специфические маркеры:

1. *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);*
2. *гастрин в сыворотке крови – для диагностики синдрома Золлингера–Эллисона (гастринома) (исследование уровня гастрина сыворотки крови);*
3. *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); исследование информативно только в случае регистрации гипогликемии (спонтанной или в ходе пробы с 72- часовым голоданием);*
4. *глюкагон в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики глюкагономы (исследование уровня глюкагона в крови);*
5. *вазоинтестинальный пептид (ВИП) в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики ВИПомы (синдрома Вернера–Моррисона);*
6. *соматостатин в плазме крови (с аprotинином) – для диагностики соматостатиномы (исследование уровня соматостатина в крови);*
7. *гистамин в плазме крови – для диагностики карциноидного синдрома при НЭО легких и желудка (исследование уровня гистамина в крови);*
8. *паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке крови – для диагностики гиперпаратиреоза при МЭН-1 (исследование уровня паратиреоидного гормона в крови);*
9. *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)

10. 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 опухоли (синдром) | Основные клинические признаки соответствующего синдрома | Биомаркеры |
|--|--|---|
| Карциноидный синдром | Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы | ХгА, серотонин, 5-ГИУК, гистамин, NT-proBNP |
| 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: в условиях 72-часового голодания или на фоне спонтанной гипогликемии, ХгА, глюкагон, ПП в плазме крови, |
| Гастронома (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 |

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

- **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).

При высокодифференцированных НЭО желудка уровень гастрина исследуется однократно на этапе установки диагноза вне ингибиторов протонной помпы (А02ВС ингибиторы протонного насоса) или H₂ блокаторов (А02ВА Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов) с целью определения типа НЭО по классификации Ринди (1,

2 или 3 тип). При НЭО желудка 1 типа уровень хромогранина А остается повышенным на всех этапах лечения вследствие хронического атрофического гастрита и не является критерием рецидива НЭО [210, 211].

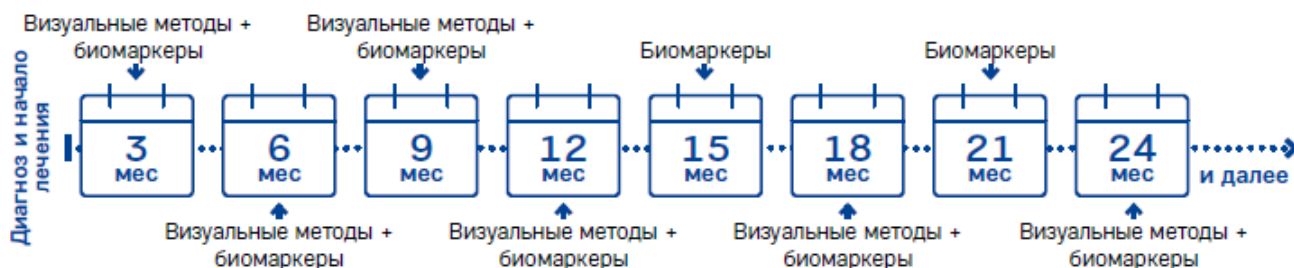


Рис. 1. Биохимический мониторинг у пациентов с НЭО (ENETS, 2017)

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 (РФЛП). Также возможна специфическая и метаболическая визуализация этих новообразований

- **Рекомендуется** всем пациентам с НЭО выполнить биопсию опухоли или метастатического очага. Для пациентов с инсулиномой – только в сложных диагностических случаях. [42, 54-56].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с НЭО выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием 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 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** пациентам с ФХЦ проведение КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с в/в болюсным контрастированием, 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 с контрастом, в целях оценки распространенности заболевания [35,54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств).

- **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 / ОФЭКТ/КТ скелета при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [42, 54-56].

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

- **Рекомендуется** для оценки структурных изменений и оценки распространенности опухолевого процесса пациентам с НЭО выполнить эндоскопическое исследование в зависимости от предполагаемой области поражения :

- эзофагогастродуоденоскопия (*желудок, двенадцатиперстная кишка);
- колоноскопия (прямая и ободочная кишка);
- эндосонография – для желудка и двенадцатиперстной кишки;
- энтероскопия (интестиноскопия);
- тонкокишечная эндоскопия видеокапсульная;
- фибробронхоскопия (бронхоскопия) [42, 54-56, 200].

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** проведение АСЗК (артериально-стимулированный забор крови) всем пациентам с топически нелокализованными гормонально-активными опухолями поджелудочной железы, а также при множественных новообразованиях в рамках синдрома МЭН [204, 205].

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

2.4.1 Радионуклидная диагностика нейроэндокринных опухолей

- **Рекомендуется** всем пациентам с НЭО при подозрении на наличие отдаленных метастазов или при подтвержденном метастатическом или местнораспространенном процессе выполнить ПЭТ-КТ с РФЛП (A07.30.043.01 Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФЛП с контрастированием) на основе соматостатина и его аналогов: ^{68}Ga gallium [^{68}Ga] DOTA-(Tyr3)-octreotate (^{68}Ga -DOTATATE) или ^{68}Ga DOTA-(Phe1)-(Tyr3)-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC) или ^{68}Ga - DOTA-(Nal3)-octreotide (^{68}Ga -DOTANOC) для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности процесса, оценки возможности проведения пептид рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ). [100, 104].

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

- **Рекомендуется** пациентам с НЭО при подозрении на наличие отдаленных метастазов или при подтвержденном метастатическом или местнораспространенном процессе в случае невозможности выполнения ПЭТ/КТ с РФЛП (A07.30.043.01 Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с опухолетропными РФЛП с контрастированием) на основе соматостатина и его аналогов (H01CB Соматостатин и его аналоги) проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с опухолетропным РФЛП HYNIC-D-(Phe1)-(Tyr3)-octreotide [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] для стадирования

заболевания, оценки распространенности опухолевого процесса и оценки возможности проведения пептид рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ). [45,46,47].

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

***Комментарий:** поскольку клетки нейроэндокринных опухолей характеризуются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина, оправдано применение РФЛП (V09IX: Радиофармацевтические препараты для диагностики новообразований прочие на основе синтетических аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) в целях диагностики этих новообразований, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, а также помогает принять решение о целесообразности биотерапии аналогами соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) или радионуклидной терапии, при условии высокого уровня их экспрессии и/или функциональной активности. [99, 100-101.]*

- **Рекомендуется** ПЭТ-КТ с флудексиглюкозой [^{18}F] (^{18}F -ФДГ) в случае низкодифференцированных НЭН (НЭО G3, НЭК) или недоступности более специфических радиофармпрепаратов (V09IX: Радиофармацевтические препараты для диагностики новообразований прочие) [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 G3 и НЭК.*

- **Рекомендуется** выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при подозрении на метастатическое поражение ФХЦ/ПГ, которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с Йобенгуаном [123] [35, 96].

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

- **Рекомендуется** выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ или ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE при опухолях больших размеров, высоком уровне 3-метокситирамина, наличии мутации SDHB для предоперационного стадирования при ФХЦ/ПГ [35, 36, 96].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) - ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2) - ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE.

- **Рекомендуется** ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтор-L-3,4-дигидроксифенилаланин [^{18}F -L-DOPA] для диагностики МРЦЖ, НЭО, ПГ и ФХЦ. [97,98].

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

***Комментарий:** ^{18}F -L-DOPA является препаратом для визуализации дофаминергической системы. Этот РФЛП (V09IX: Радиофармацевтические препараты для диагностики новообразований прочие) менее эффективен для диагностики метастатической ПГ с SDHB-мутацией.*

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение сцинтиграфии с йобенгуаном [^{123}I] при неоперабельной или метастатической ФХЦ/ПГ, за исключением ПГ головы и шеи для оценки перспективы терапевтического использования [^{131}I]-йобенгуана [35, 96].

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

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение пациентам с нейробластомой, ФХЦ/ПГ, карциноидом легких/средостения и НЭО тонкой кишки, МЭН – синдромом (МЭН-2а, МЭН-2) сцинтиграфию с йобенгуаном [^{123}I] для оценки возможности терапевтического использования йобенгуана [^{131}I] [36,46, 96, 201].

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

***Комментарий:** препараты являются аналогами норэпинефрина** и включаются в адренергические ткани и опухоли, происходящие из них. Поэтому показания к их применению – диагностика нейробластомы, феохромоцитомы, паранганглиомы, карциноидов бронха и тонкой кишки, МЭН–синдрома (МЭН-2а, МЭН-2) и планирование лечения нейробластом, феохромоцитом и паранганглиом с Йобенгуан [^{123}I] [36,46, 96].*

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 патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала, включающего: анализ срезов ткани опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином, иммуногистохимические методы (ИГХ анализ срезов ткани опухоли, окрашенных специфическими антителами) и анализ цитологического материала.

Патологоанатомические исследование с применением ИГХ методов.

Морфологический диагноз НЭО определяют на основе системы гистологических критериев, включенных в классификацию опухолей ВОЗ, с учетом конкретной локализации поражения. Патологоанатомические исследования проводятся по стандартным морфологическим параметрам, таким как дифференцировка, структура опухоли, характер роста, клеточные и ядерные характеристики, наличие сосудистой и перинеуральной инвазии, некрозов и выраженность митотической активности клеток опухоли и обязательно включает иммуногистохимическое исследование. 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. 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.*

- При феохромоцитоме и параганглиоме с уровнем ki67>10% **рекомендуется** пересмотр препаратов в референсном центре [130].

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 (Н01СВ Соматостатин и его аналоги) определение экспрессии рецепторов SSSTR2 с применением моноклональных

антител к SSTR2A иммуногистохимическим методом (A08.30.026) и определение экспрессии рецепторов SSTR5 с применением моноклональных антител [3,48,49].

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

- Всем пациентам с ФХЦ/ПГ при подозрении на наличие МЭН-синдрома, синдрома Хиппеля-Линдау, синдрома наследственных параганглиом 4 типа или других синдромов **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, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с карциномой Меркеля, мелкоклеточным раком легкого, медулярным раком 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:

- эндоскопическая резекция слизистой при небольших полиповидных НЭО желудка, двенадцатиперстной кишки, ободочной и прямой кишки;
- удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (типовые операции);
- комбинированные и сочетанные операции (неклассифицируемые) при резектабельных местно-распространенных НЭО;

Особенности хирургического лечение высокодифференцированных НЭО ЖКТ отдельных локализаций [211-215]:

- НЭО желудка 1-2 типа – эндоскопическая резекция слизистой при опухолях G1-G2 размерами > 10 мм, в том числе при множественных и рецидивных НЭО; при опухолях > 20 мм, инвазии в мышечный слой, метастазах в лимфатических - резекция желудка или гастрэктомия;
- НЭО желудка 3 типа – эндоскопическая резекция слизистой при опухолях G1 размерами ≤ 10 мм. Резекция желудка или гастрэктомия во всех остальных случаях: G1 > 10 мм, G2-G3, инвазия в мышечный слой, метастазы в лимфатических узла;
- Дуоденальные НЭО – эндоскопическая резекция слизистой при нефункционирующих НЭО G1 размерами ≤ 10 мм. Резекция двенадцатиперстной кишки или панкреодуоденальная резекция во всех остальных случаях: размеры более 10 мм, функционирующие НЭО, G2-G3, инвазия в мышечный слой;
- Нефункционирующие НЭО ПЖ – при НЭО G1-G2 размерами ≤ 10 мм без расширения главного панкреатического протока подлежат активному динамическому наблюдению При НЭО G1 размерами > 10 мм и ≤ 20 мм без расширения главного панкреатического протока возможно активное динамическое наблюдение либо энуклеация. При НЭО > 20 мм, расширении главного панкреатического протока – хирургическое лечение в различных вариантах с лимфодиссекцией;
- НЭО тонкой кишки G1-G2 – правосторонняя гемиколэктомия (локализация в пределах 20 см от Баугиниевой заслонки) или резекция тонкой кишки (локализация проксимальнее 20 см от Баугиниевой заслонки). Метастатические НЭО тонкой

кишки G1-2 – удаление первичной опухоли (у всех больных) и резектабельных отдаленных метастазов;

- НЭО червеобразного отростка $G1/G2 \leq 10$ мм – аппендэктомия; при НЭО аппендикса G1-2 при размере опухоли >10 мм, но ≤ 20 мм при наличии дополнительных факторов риска (инвазия в брыжейку >3 мм, R1, лимфоваскулярная инвазия) и ожидаемой продолжительностью жизни >15 лет, а также при НЭО червеобразного отростка > 20 мм или G3 – правосторонняя гемиколэктомия;
- НЭО ободочной кишки $G1 \leq 10$ мм – эндоскопическая резекция. Во всех остальных случаях – хирургическое лечение (резекция соответствующего отдела кишки или гемиколэктомия);
- НЭО прямой кишки $G1-G3 \leq 10$ мм, НЭО прямой кишки $G1-G2 > 10$ мм, но ≤ 20 мм — эндоскопическая резекция слизистой или трансанальное удаление. Хирургическое лечение (резекция или экстирпация прямой кишки) во всех остальных случаях: $G3 > 10$ мм, $G1-G2 > 20$ мм, инвазия в мышечный слой, метастазы в лимфатических узлах, R1 после эндоскопической резекции или трансанального удаления;

Особенности хирургического лечения высокодифференцированных метастатических НЭО:

- одномоментное или последовательное удаление первичной опухоли и резектабельных отдаленных метастазов
- удаление или деструкция отдаленных метастазов; циторедуктивные операции при функционирующих/гормонпродуцирующих опухолях;
- при нефункционирующих НЭО, когда возможно достигнуть удаление более 90% опухолевой ткани; при изолированном поражении печени метастазами НЭО - резекция печени различного объема (атипичные, сегментарные, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия), в том числе лапароскопическим доступом;
- у ограниченного числа молодых сохранных пациентов при НЭО высокой степени дифференцировки с изолированным билобарным поражении печени и невозможности проведения других методов локального воздействия может быть рассмотрена пересадка печени по решению мультидисциплинарного консилиума (в соответствии с Миланскими критериями).

3.2. Адъювантная терапия НЭН

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

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

- **Рекомендовано** проведение 4-6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме EP/EC после хирургического лечения по поводу I-III стадии нейроэндокринных карцином или НЭО G3 ki67>55% [177-180].

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

Комментарий: проведение 4 курсов адъювантной химиотерапии достоверно улучшает безрецидивную и общую выживаемость при НЭК внелегочной локализации.

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение 4-6 курсов адъювантной химиотерапии по решению врачебной комиссии при НЭО ЖКТ G3 [181, 182, 202].

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

Комментарий: проведение 4 курсов адъювантной химиотерапии достоверно улучшает безрецидивную выживаемость при НЭН поджелудочной железы [181]. Большинство ретроспективных работ не продемонстрировали эффективность данного подхода, что связано с несбалансированными характеристиками групп, в связи с чем решение о назначении адъювантной химиотерапии в этой подгруппе пациентов должно приниматься в индивидуальном порядке по решению консилиума, предпочтительные режимы – TemCap, XELOX или FOLFOX, поскольку они наиболее эффективны при метастатических НЭО [182].

3.3. Лекарственная терапия пациентов с неоперабельными и метастатическими НЭО всех локализаций

3.3.1 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G₁, G₂

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельными и метастатическими высокодифференцированными НЭО ЖКТ (G₁, G₂) и поджелудочной железы, карциноидах легкого/средостения с положительным статусом рецепторов соматостатина 2А и/или 5 типов назначение аналогов соматостатина (H01CB

Соматостатин и его аналоги) – октреотид** в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется назначение пролонгированных форм – пролонгированный октреотид** 30 мг в/м или ланреотид** 120 мг подкожно каждые 28 дней [70-73, 124, 134].

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

Комментарии: аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) являются общепринятым видом антипролиферативной терапии НЭО первой линии на основании двух плацебо-контролируемых исследований III фазы PROMID и CLARINET. Эти исследования были проведены независимо друг от друга и отличаются между собой по характеристикам пациентов и определению конечных точек. В исследовании PROMID у пациентов с высокодифференцированными НЭО средней кишки (G1, Ki67<2%) медиана ВДП при применении октреотида** составила 14.3 месяца против 6 месяцев в группе плацебо ($P=0,000072$) [5]. В продленном проспективном исследовании CLARINET OLE медиана ВБП у пациентов, получающих ланреотид** 120 мг составила 38,5 месяцев [95% ДИ: 30.9-59.4][6, 105]. В исследовании CLARINET представлена более гетерогенная выборка пациентов с ГЭП НЭО, что соответствует реальной клинической практике: по локализации (НЭО средней кишки и ПЖ, НЭО из невыявленного первичного очага), по степени злокачественности (G1-70%, G2-30%), индекс пролиферации Ki-67 мог варьировать в интервале до 10%. Для пролонгированных форм аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) лечение начинается с препарата короткого действия. Октреотид** короткого действия применяется подкожно в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем при удовлетворительной переносимости могут быть назначены пролонгированные формы – пролонгированный октреотид** 30 мг в/м или ланреотид** 120 мг подкожно каждые 28 дней

Пролонгированный октреотид** 30 мг согласно инструкции применяется в терапии эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы.

При прогрессировании возможно использовать более высокие дозы пролонгированного октреотида** 40 мг и выше. [115] 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]. В проспективном открытом исследовании II фазы CLARINET FORTE сокращение интервала введения ланреотида** 120 мг до 14 дней у пациентов с прогрессированием НЭО позволило достигнуть медианы ВБП 8.3 (5.6; 11.1) месяцев в группе НЭО средней кишки и 5.6

(5.5; 8.3) месяцев в группе НЭО ПЖ с сохранением безопасности терапии и качества жизни пациентов [106]. При прогрессировании опухолевого процесса, октреотид** может быть заменен на ланреотид** и наоборот. [5–8, 110, 111]. Также, при непереносимости одного из препаратов может быть назначен другой. [31].

- **Рекомендуется** пациентам с нерезектабельными функционирующими высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы (G1, G2), вне зависимости от рецепторного статуса, назначение аналогов соматостатина (Н01СВ Соматостатин и его аналоги) для контроля гормональных симптомов - октреотид** в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется назначение пролонгированных форм – пролонгированный октреотид** 30 мг в/м или ланреотид** 120 мг подкожно каждые 28 дней [5,70-73].

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

- Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО ЖКТ (G1, G2), поджелудочной железы или карциноидах легкого/средостения при отсутствии рецепторов соматостатина **рекомендовано** рассмотреть применение #интерферона альфа-2b** по 3-5 миллионов МЕ 3 раза в неделю подкожно, начальная доза 3 миллиона МЕ 3 раза в неделю подкожно, при хорошей переносимости и недостаточной эффективности возможная эскалация дозы до 5 миллионов МЕ 3 раза в неделю подкожно для контроля симптомов гормональной секреции [9, 74-75, 115, 116].

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

- Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) или карциноидами легкого/средостения при отсутствии рецепторов к соматостатину в I линии терапии **рекомендуется** назначение таргетной терапии:

#эверолимус** в дозе 10 мг/сут (при всех локализациях) ежедневно постоянно длительно, без перерыва.

#сунитиниб** 37,5 мг (только при НЭО поджелудочной железы или феохромоцитоме/параганглиоме), ежедневно постоянно длительно, без перерыва [9, 10, 28, 74, 75].

Уровень убедительности рекомендации - С (уровень доказательности – 4).

- Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) во II линии после лечения аналогами соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) ИЛИ в I линии при большом объеме опухоли **рекомендуется** назначение таргетной терапии совместно с аналогами соматостатина:

#сунитиниб** 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 или в монорежиме при феохромоцитоме/ параганглиоме[10, 28, 29,117];
#эверолимус** в дозе 10 мг/сут ежедневно постоянно длительно при всех локализациях НЭО за исключением феохромоцитомы/параганглиомы совместно с #октреотидом** 30 мг или ланреотидом** 120 мг каждые 4 недели (G1, Ki-67 $\leq 2\%$) [11–13, 28, 30, 73, 118].

Уровень убедительности рекомендации - С (уровень доказательности - 4).

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

Уровень убедительности рекомендации - А (уровень доказательности - 5).

- Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными (G1, G2) может быть рекомендован #пазопаниб** 800 мг в сутки внутрь ежедневно непрерывно длительно при НЭО G1-G2 всех локализаций, а также карциноидах легкого/средостения может применяться совместно с пролонгированными формами аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги). [112, 131, 148, 183]

Уровень убедительности рекомендации - С (уровень доказательности – 4).

Комментарии: по данным мета-анализа по результатам клинических исследований II фазы по изучению #пазопаниба** у больных нейроэндокринными опухолями. В отобранные испытания было включено 304 пациента. Прогрессирование заболевания во время предыдущего лечения было обнаружено на момент включения в исследование у 283 (93,1%) пациентов. Предыдущая терапии включала соматостатин и его аналоги (H01CB Соматостатин и его аналоги) (SSA) у 177 (58,2%) пациентов, другие TKI - у 16 (5,2%), #эверолимус** - у 25 (8,2%), TKI и #эверолимус** - у 8 (2,6%), химиотерапию - у 56 (18,4%), локорегиональные методы лечения - у 38 (12,5%) и другие неспецифические методы лечения - у 19 (6,2%). 114 больных (37,5%) имели опухоли желудочно-кишечного (ЖКТ) происхождения, а остальные 190 больных (62,5%) имели НЭН легкого,

поджелудочной железы и НЭН из НПО. Большинство пациентов (76,3%) имели НЭН G 1 и 2, а 15 (5%) имели НЭН G3. У 58 (18,7%) пациентов степень дифференцировки не была определена. У 70 пациентов была функционирующая опухоль (23%). SSA назначали вместе с #пазопанибом** 230 (75,6%) пациентам. Частичный ответ составил 10,7% (95% доверительный интервал 2,6–20,5). Показатель стабильного заболевания составил 79,6% (диапазон: 61,7–92,1%) с уровнем контроля заболевания (DCR) 90,3%. Прогрессирование зарегистрировано у 9,7% (диапазон 5,2–17,6) пациентов. Полных ответов не наблюдалось. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,6 месяцев (95% ДИ: 9,2–13,9). Общая выживаемость составила 24,6 месяца (95% ДИ: 18,7–40,8) месяца. Тяжелые нежелательные явления (степень III – IV) включали артериальную гипертензию на 31%, повышение уровня АСТ/АЛТ на 16%, диарею на 10% и утомляемость на 10%. Авторами сделан вывод о том, что объединенный анализ данных по #пазопанибу** в исследованиях фазы II в основном согласуются с данными, доступными для других одобренных препаратов. #Пазопаниб** был одним из первых и наиболее широко изученных ТКІ при нейроэндокринных опухолях, он не перешел в фазу III. Имеющаяся клиническая информация позволяет поддерживать использование #пазопаниба** для лечения метастатических нейроэндокринных опухолей различного происхождения, особенно опухолей желудочно-кишечного тракта.

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение ПРРТ с РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE 5,55-7,4 ГБк (150-200 мКи), в рамках первого цикла возможно введение индукционной лечебной активности 3,7 ГБк (100 мКи), количество циклов 4, интервал между циклами 8 недель во второй и последующих линиях терапии неоперабельных или метастатических НЭО различных локализаций, в том числе с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага, ФХЦ/ПГ, карциноидах легкого/средостения при подтвержденной экспрессии рецепторов к соматостатину по данным диагностического радионуклидного исследования. Через 4-24 часа после каждого введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE показано введение пролонгированного октреотида** 30 мг внутримышечно или ланреотида** 120 мг подкожно. [136, 138-143, 176].

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

Комментарии: *Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) – вариант молекулярно-направленной лучевой терапии, который обеспечивает селективную и системную доставку открытого источника ионизирующего излучения к клеткам опухоли с целью цитотоксического радиационного противоопухолевого эффекта. В качестве основного радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) для ПРРТ НЭО, экспрессирующих рецепторы соматостатина 2 типа, применяется ^{177}Lu -DOTA-TATE, который представляет собой лиганд в виде пептида (аналог соматостатина Octreotate) и терапевтического бета-излучающего изотопа ^{177}Lu , ковалентно связанных хелатором (DOTA).*

В крупном проспективном исследовании III фазы NETTER-1 были рандомизированы 229 пациентов с прогрессирующими НЭО средней кишки для лечения либо ^{177}Lu -DOTA-TATE, либо октреотидом** в высоких дозах. Результаты NETTER-1 показали, что лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE ассоциировалось со значительным улучшением ВВП (не достигнуто по сравнению с 8,4 мес. в контрольной группе, $p < 0.0001$). Объективные ответы опухоли наблюдались у 18% пациентов, получавших ^{177}Lu -DOTA-TATE, против 3% в контрольной группе ($p < 0.001$).

В 2021 году были опубликованы окончательные результаты общей выживаемости и долгосрочной безопасности по результатам исследования NETTER-1: лечение ^{177}Lu -DOTA-TATE не улучшило медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с высокодозным октреотидом** длительного действия. Несмотря на то, что конечная общая выживаемость не достигла статистической значимости, разница в 11,7 месяцев в медиане ОВ при лечении ^{177}Lu -DOTA-TATE по сравнению с только высокодозным октреотидом** длительного действия может считаться клинически значимой.

В другом крупном исследовании изучались долгосрочная эффективность, выживаемость и токсичность ^{177}Lu -DOTA-TATE в группе из 610 голландских пациентов с метастатическими ГЭП и бронхиальными НЭО. ВВП и ОВ для всех пациентов составили 29 месяцев [95% ДИ, 26-33 месяца] и 63 месяца (95% ДИ, 55-72 месяца), соответственно. Другие небольшие исследования также выявили улучшение ОВ (58,8 месяца, $n=114$) и медианы ВВП (20,1 месяца при типичном заболевании и 15,7 месяца при атипичном; $n=34$) при ПРРТ у пациентов с распространенными бронхолегочными НЭО. Мета-анализ 18 исследований с участием 1920 пациентов с нерезектабельными метастатическими НЭО, которым проводилась ПРРТ с ^{177}Lu -DOTA-TATE, показал, что общая частота ответа на лечение составила 29-31%, а общая частота контроля заболевания - 74-81 %. Рекомендуемая схема ПРРТ ^{177}Lu -DOTA-TATE: вводимая активность 5,55-7,4 ГБк (150-200 мКи), количество циклов 3-5, интервал между циклами 6-12 недель.

Пациенты с гормонально-функциональными опухолями должны продолжать применение октреотида** или ланреотида** вместе с ^{177}Lu -DOTA-TATE. Применение соматостатина и его аналогов длительного действия таких как ланреотид** и октреотид**, не рекомендуется за 4-6 недель перед каждым введением ^{177}Lu -DOTA-TATE. Применение короткодействующих аналогов соматостатина (Соматостатин и его аналоги) следует прекратить за 24 часа до начала лечения ^{177}Lu -DOTA-TATE. Применение аналогов соматостатина (короткого и длительного действия) можно

возобновить через 4-24 часа после каждого введения $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$.

В январе 2024 года были представлены окончательные результаты III фазы исследования NETTER-2. В исследование было включено 226 пациентов с метастатическими высокодифференцированными ГЭП-НЭО 2 или 3 степени и с индексом Ki67 $\geq 10\%$ и $\leq 55\%$. Опухоли поджелудочной железы составили 55%, опухоли тонкой кишки – 29%. Пациенты из экспериментальной группы ($n=151$) получали $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ с октреотидом** в стандартной дозе (30 мг) каждые 8 недель. Пациенты из группы контроля ($n=75$) – только терапию октреотидом** в высокой дозе (60 мг) каждые 4 недели. В исследовании NETTER-2 были продемонстрированы следующие результаты: применение $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ привело к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 72% ($p<0,0001$), причем польза не зависела от возраста, пола, расы, степени злокачественности и локализации опухоли; ЧОО составила 43% в группе $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ и 9,3% в контрольной группе, при этом полного ответа достигли 5,3% и 0% соответственно; у пациентов, получавших ПРРТ, вероятность ответа была почти в восемь раз выше ($OR=7,81$) по сравнению с пациентами, получавшими октреотид** в высоких дозах; медиана ВБП увеличилась с 8,5 мес. до 22,8 мес. при назначении комбинации $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ с пролонгированными формами октреотидом**.

- **Рекомендуется** при НЭО G2 при значительной массе опухоли или прогрессировании на таргетной терапии/ПРРТ и/или 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 |
|---|---|--------------------|
| *Арабинопиранозилметил нитрозомочевина [217] | 500-650 мг/м ² в/в струйно 1-3 дни ¹ | каждые 3-4 недели |
| #ТемСап [15] | #Темозоломид** 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + #капецитабин** 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни | 28 дней |

| | | |
|--|---|-------------------------|
| #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 |
| #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 |
| #Темозоломид** [18, 78] | #Темозоломид** 150–200 мг/м ² в сутки внутрь в 1–5-й дни | 28 дней |
| #FOLFIRI [80] | #Иринотекан** 180 мг/м ² в/в в 1-й день #Кальция фолинат 200 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** 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день | 14 дней |
| #Метрономный (применяются для лечения ослабленных пациентов) [77] | #Капецитабин** 500 мг внутрь 3 раза в день, постоянно, длительно | Ежедневно, длительно |
| #Метрономный (применяются для лечения ослабленных пациентов) [78] | #Темозоломид** 75 мг/м ² внутрь ежедневно в 1-7 дни | 14 дней |

*Имеет показание – нейроэндокринные опухоли любой локализации.

¹Не более 3000 мг на курс.

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) или карциноидах легкого/средостения при недостаточном контроле карциноидного синдрома увеличить дозы аналогов соматостатина (Н01СВ Соматостатин и его аналоги) или сократить межкурсовые интервалы – *пролонгированный октреотид** 40-60 мг в/м каждые 28 дней или ланреотид** 120 мг подкожно каждый 14-21 день* или добавить к терапии интерферона альфа-2b** [9, 73, 87-88, 115, 116].

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

Комментарии: в многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание III фазы TELESTAR были включены 135 больных с метастатическими нейроэндокринными опухолями и с задокументированной историей карциноидного синдрома, некупиремого высокими дозами аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги), который проявлялся 4 и более эпизодами дефекации в сутки на фоне применения стабильных доз соматостатина и его аналогов в течение как минимум 3 месяцев до включения в исследование. [113, 114, 119-120].

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы, получавших плацебо (3 р/сутки) + аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги), телотристан (250 мг 3 р/сутки) + аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) или телотристан (500 мг 3 р/сутки) + аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) в течение 12 недель. От базового уровня до 12-й недели, среднее снижение частоты стула в день для плацебо, телотристан (250мг) и #телотристан (500 мг) составляли -0,9, -1,7 и -2,1 соответственно. Кроме того, обе дозы телотристана значительно снижали среднее выделение 5-ГИУК с мочой по сравнению с плацебо на 12-й неделе ($P < 0.001$).

В исследовании реальной клинической практики TELEPRO у пациентов, получавших телотристан, наблюдалось уменьшение эпизодов диареи и других симптомов карциноидного синдрома. [114].

3.3.2 Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли G3

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО G3 при $ki67 < 55\%$ в качестве терапии 1-й и последующих линий лечения проведение химиотерапии. Приоритетные режимы: ТемСар, XELOX, FOLFOX, mGemOx при НЭО ЖКТ, EP/EC, ТемСар, mGemOx при НЭО легких (см. табл. 7). [20, 42, 51, 52, 84, 203, 216]
Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).
- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельными НЭО G3 с $ki67 > 55\%$ в качестве приоритетной 1-й линии терапии рассмотреть назначение платиносодержащей терапии (L01XA) – EP/EC вне зависимости от локализации или и mFOLFIRINOX при НЭО ЖКТ (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 |
|---|--|--------------------|
| *Арабинопиранозилметил нитрозомочевина [217] | 500-650 мг/м ² в/в струйно 1-3 дни ¹ | каждые 3-4 недели |
| #TemCap [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 |
| #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 |
| #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 |
| #Темозоломид** [84] | #Темозоломид** 150–200 мг/м ² внутрь в сутки в 1–5-й дни | 28 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** 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день | 14 дней |
| mFOLFIRINOX при НЭО ЖКТ с ki67>55% [175] | #Оксалиплатин** 85 мг / м ² в / в в 1й день + Иринотекан** 150 мг / м ² в / в в 1 день + кальция фолинат** 400 мг / м ² в / в в 1й день + фторурацил** 2400 мг / м ² в / в 46 часов | 14 дней |
| ЕР при ki67>55% [84, 120] | #Этопозид** 100 мг / м ² в / в в 1–3-й дни + Цисплатин** 80 мг / м ² в / в в 1й день | 21 день |

| | | |
|--|--|------------------------|
| ЕС при ki67>55% [84, 120] | # Этопозид** 100 мг / м ² в / в в 1–3й дни + Карбоплатин** AUC 5 в / в в 1й день | 21 день |
| #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 |
| #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 |

*Имеет показание – нейроэндокринные опухоли любой локализации.

¹Не более 3000 мг на курс.

- **Рекомендуется** пациентам с НЭО G3 для контроля симптомов, либо при наличии карциноидного синдрома, в дополнение к ХТ при положительном статусе рецепторов соматостатина типа 2А или 5 в опухоли – назначение аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) +/- интерферона альфа-2b** (схемы лечения такие же, как при высокодифференцированных НЭО G1-2) [5-8, 42, 51-56, 83].

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

Комментарии: в многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое испытание III фазы TELESTAR были включены 135 больных с метастатическими нейроэндокринными опухолями и с задокументированной историей карциноидного синдрома, некупируемого высокими дозами аналогов соматостатина, который проявлялся 4 и более эпизодами дефекации в сутки на фоне применения стабильных доз соматостатина и его аналогов в течение как минимум 3 месяцев до включения в исследование. [113, 114, 119-120]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы, получавших плацебо (3 р/сутки) + аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги), телотристан (250 мг 3 р/сутки) + аналоги соматостатина или #телотристан (500 мг 3 р/сутки) + аналоги соматостатина в течение 12 недель. От базового уровня до 12-й недели, среднее снижение частоты стула в день для плацебо, телотристан (250мг) и #телотристан (500 мг) составляли -0,9, -1,7 и -2,1

соответственно. Кроме того, обе дозы телотристата значительно снижали среднее выделение 5-ГИУК с мочой по сравнению с плацебо на 12-й неделе ($P < 0.001$). В исследовании реальной клинической практики TELEPRO у пациентов, получавших телотристат, наблюдалось уменьшение эпизодов диареи и других симптомов карциноидного синдрома. [114].

- **Рекомендуется** пациентам с неоперабельными или метастатическими НЭО ЖКТ и поджелудочной железы G3 при $Ki67 < 55\%$ во второй и последующих линиях лекарственной терапии рассмотреть ПРРТ с РФЛП с ^{177}Lu -DOTA-TATE (A07.30.003.008 Радионуклидная терапия препаратами лютеция (^{177}Lu)), количество циклов 4, интервал между циклами 8 недель при подтвержденной экспрессии рецепторов к соматостатину по данным диагностического радионуклидного исследования. Через 4-24 часа после каждого введения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE показано введение пролонгированных форм аналогов соматостатина (*H01CB Соматостатин и его аналоги*). [137].

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

Комментарии: В январе 2024 года были представлены окончательные результаты III фазы исследования NETTER-2. В исследование было включено 226 пациентов с метастатическими высокодифференцированными ГЭП-НЭО 2 или 3 степени и с индексом $Ki67 \geq 10\%$ и $\leq 55\%$. Опухоли поджелудочной железы составили 55%, опухоли тонкой кишки – 29%. Пациенты из экспериментальной группы ($n=151$) получали ^{177}Lu -DOTA-TATE с #октреотидом** в стандартной дозе (30 мг) каждые 8 недель. Пациенты из группы контроля ($n=75$) – только терапию октреотидом** в высокой дозе (60 мг) каждые 4 недели. Назначение ^{177}Lu -DOTA-TATE привело к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 72% ($p < 0,0001$), причем польза не зависела степени злокачественности и локализации опухоли; ЧОО составила 43% в группе ^{177}Lu -DOTA-TATE и 9,3% в контрольной группе, при этом полного ответа достигли 5,3% и 0% соответственно; у пациентов, получавших ПРРТ, вероятность ответа была почти в восемь раз выше ($OR=7,81$) по сравнению с пациентами, получавшими октреотид** в высоких дозах; медиана ВВП увеличилась с 8,5 мес. до 22,8 мес. при назначении комбинации ^{177}Lu -DOTA-TATE с пролонгированными формами #октреотида**. Учитывая, что высокие дозы октреотида** не являются стандартом первой линии лечения этих

пациентов, группа контроля выбрана неадекватно. В связи с чем вопрос оптимальной первой линии лечения этих пациентов – ПРРТ + аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) или химиотерапия +/- аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) остается неопределенным.

3.3.3 Низкодифференцированный нейроэндокринный рак (НЭК, НЭК, NEC)

- **Рекомендуется** пациентам с низкодифференцированным нейроэндокринным раком в качестве терапии 1-й линии проведение ХТ (см. табл. 8). Предпочтительными режимами первой линии терапии являются режимы с использованием препаратов платины (L01XA Соединения платины) – ЕР/ЕС вне зависимости от локализации и mFOLFIRINOX при НЭК ЖКТ и поджелудочной железы [42, 51, 52]
Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Таблица 8. Режимы ХТ [85-86]

| Режим | Схема | Межкурсовой интервал |
|---|--|----------------------|
| #ЕР [86,127, 144], 4-6 циклов | #Цисплатин** 80 мг/м ² в/в капельно в 1 день #Этопозид** 100 мг/м ² в/в капельно в 1–3-й дни | 21 день |
| #ЕС [85,144], 4-6 циклов | #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], 4-6 циклов | 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], 4-6 циклов | Карбоплатин** АUC 5 в/в капельно в 1-й день #Иринотекан** 65 мг/м ² в/в капельно в 1-й, 8-й дни | 21 день |
| #mFOLFIRINOX [175] при НЭК ЖКТ, 9-12 циклов | #Оксалиплатин** 85 мг / м 2 в / в в 1й день + Иринотекан** 150 мг / м 2 в / в в 1 день + кальция фолинат** 400 мг / м 2 в / в в 1й день + фторурацил** 2400 мг / м 2 в / в 46 часов | 14 дней |
| #XELOX [76] | #Оксалиплатин** 130 мг/м ² в/в в 1-й день + | 21 день |

| | | |
|---|--|---------|
| | #капецитабин** 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни | |
| #FOLFOX [132] | #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 |
| #ТемСар [84] 2я и последующие линии | #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** [128] 2я и последующие линии | #Темозоломид** 75 мг/м ² внутрь 1-7 день цикла | 14 дней |
| #FOLFIRI [128] при НЭК ЖКТ 2я и последующие линии | #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] 2я и последующие линии | #Оксалиплатин** 85 мг/м ² в/в капельно в 1-й день + #гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день | 14 дней |
| #Доцетаксел**[129] 2я и последующие линии | #Доцетаксел** 75 мг/м ² в/в в 1 день | 21 день |
| #CAV [85] 2я и последующие линии | #Циклофосфамид** 1000 мг/м ² в/в капельно в 1-й день, #доксорубицин** 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 |
| # Ниволумаб** и ипилимумаб** [147] 2я и последующие линии | #Ниволумаб** 3 мг / кг или 240 мг в / в капельно + Ипилимумаб** 1 мг / кг в / в капельно 1 раз в 3 нед.- 4 введения, затем — #ниволумаб** 3 мг / кг или 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2х лет. | - |

- При прогрессировании ≥ 4 мес. после завершения 1й линии химиотерапии **рекомендовано** проведение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии (L01XA) [206-207].

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

- В качестве 2-й и последующих линий могут быть **рекомендованы** комбинации приведенные в таблице 8. Предпочтительные режимы терапии при НЭК ЖКТ и поджелудочной железы – FOLFIRI, TemCap [145].

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

***Комментарий:** В исследовании II фазы SENECA сравнивали эффективность режимов CAPTEM и FOLFIRI во второй и последующих линиях терапии НЭК ЖКТ после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии. В исследование включено 53 из 112 запланированных пациентов. Контроль болезни ≥ 12 недель был достигнут у 28 и 32% пациентов, а однолетняя ОВ 32 и 28% в группах CAPTEM и FOLFIRI, соответственно. Таким образом, была показана эквивалентность данных режимов терапии.*

- **Рекомендуется** рассмотреть назначение комбинированной иммунотерапии ниволумабом** и ипилимумабом** (см. таблицу 8) в качестве 2 и последующих линий терапии НЭК у пациентов с ECOG-статусом 0-1 (приложение Г1) [147].

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

***Комментарий:** В небольшом исследовании 2 фазы изучалась эффективность комбинированной иммунотерапии – ниволумаб** + ипилимумаб** в качестве второй и последующих линий терапии НЭО и НЭК внепанкреатической локализации. В исследование было включено 32 пациента, медиана ki67 составил 80%. Частота объективных ответов составила 26%. Контроль болезни ≥ 6 мес. был достигнут у 32% пациентов [147].*

- **Рекомендуется** пациентам с низкодифференцированным нейроэндокринным раком для контроля симптомов либо при наличии карциноидного синдрома в дополнение к ХТ при положительном статусе рецепторов соматостатина типа 2А или 5 в опухоли назначение

аналогов соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги) и/или 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 (H01CB соматостатин и его аналоги) пролонгированного действия и интерфероны альфа-2b** (см. режимы) при низкодифференцированном нейроэндокринном раке имеют ограниченное значение и используются для контроля симптомов в дополнение к ХТ при наличии карциноидного синдрома либо при положительном статусе рецепторов соматостатина типа 2A или 5 в опухоли.*

3.3 Лечение феохромоцитомы/параганглиомы

- **Рекомендуется** всем пациентам с ФХЦ/ПГ предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами, при наличии тахикардии – бета-адреноблокаторами, которые добавляют 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 гиповолемического 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 эффективности: нормализация уровня артериального давления, достижение целевой частоты сердечных сокращений, ликвидация гиповолемического синдрома, индуцированного избытком катехоламинов.*

- Пациентам с ФХЦ **рекомендована** эндоскопическая адреналэктомия. Для больших (>6 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ для проведения адекватной ревизии и во избежание повреждения капсулы опухоли. Решение об эндоскопическом вмешательстве при наличии опухоли большого размера основывается на наличии соответствующего опыта хирургической бригады и возможности соблюдения принципов абластичности [35, 92].

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

- **Рекомендуется** хирургическое вмешательство с открытым доступом при ПГ. Лапароскопическое вмешательство при ПГ малого размера может быть проведено в специализированных ведущих хирургических центрах [35, 37].

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

- **Рекомендовано** рассмотреть удаление рецидива при местном/операбельном рецидиве ФХЦ/ПГ с последующим динамическим наблюдением [135].

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

- **Рекомендовано** при двусторонней ФХЦ/ПГ в рамках синдромов МЭН-2а и Гиппеля–Линдау, рассмотреть вопрос о проведении адреналэктомии с одной из сторон и резекции второго надпочечника, в целях предотвращения аддисонических кризов на фоне заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности. Пациенту должны быть разъяснены возможные негативные аспекты этой тактики (вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса) [208].

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

***Комментарий:** при других наследственных синдромах, связанных с более высоким или неопределенным злокачественным потенциалом, проведение органосохраняющих операций требует дальнейшего изучения отдаленных результатов [35, 37, 39, 90].*

- **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). При ФХЦ/ПГ с гиперсекрецией катехоламинов рекомендовано купировать симптомы гормональной гиперпродукции альфа-адреноблокаторами и бета-адреноблокаторами [95].*

- В связи с высокой частотой индолентного течения метастатической ФХЦ **рекомендуется** рассмотреть возможность динамического наблюдения у бессимптомных пациентов с небольшой распространенностью заболевания [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.

- При индолентном, бессимптомном течении метастатической ФХЦ/ПГ с положительной экспрессии рецепторов соматостатина по данным ИГХ или радионуклидной диагностики и прогрессировании на фоне динамического наблюдения **рекомендовано** рассмотреть терапию аналогами соматостатина – пролонгированный октреотид** или ланреотид** (H01CB Соматостатин и его аналоги) [124].

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

- При метастатической/неоперабельной ФХЦ/ПГ с большой распространенностью заболевания и/или прогрессировании на фоне динамического наблюдения и/или терапии аналогами соматостатина (H01CB Соматостатин и его аналоги), **рекомендовано** рассмотреть назначение следующих режимов терапии (таблица 9) [89, 117, 123, 124, 133, 209].

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

| Режим | Схема | Длительность курса |
|-----------------------|---|--------------------|
| # CVD [89, 123] | Циклофосфамид** 750 мг/м ² в /в в день 1, Винкристин** 1,4 мг/м ² в /в в 1 день (не более 2 г на курс), Дакарбазин** 600 мг/м ² в /в в 1-2 дни | 21-28 дней |
| # Темозоломид** [133] | 150-200 мг/м ² внутрь 1-5 дни | 28 дней |

| | | |
|-----------------------|--|---------------------|
| # Темозоломид** [209] | 75 мг/м2 внутрь 1-21 дни | 28 дней |
| # Сунитиниб** [117] | 37,5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно | Постоянно длительно |
| # Октреотид** [124] | 30 мг в/м | 28 дней |
| # Ланреотид** [124] | 120 мг подкожно | 28 дней |

- При метастатической ФХЦ/ПГ с положительной экспрессией рецепторов соматостатина в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии **рекомендовано** рассмотреть возможность ПРРТ #177Lu-DOTATATE 5,5-7,4 GBq + пролонгированный октреотид** 30 мг в/м (Н01СВ Соматостатин и его аналоги) через 4-24 часа после каждого введения (ПРРТ) 4 цикла, затем поддерживающая терапия пролонгированный октреотид** 30 мг в/м каждые 28 дней до прогрессирования заболевания [124-125] или #Йобенгуан [131I] разовой активностью 3,7–11,2 ГБк [126].

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

3.5 Иное лечение

3.5.1. Оптимальная симптоматическая терапия и сопроводительная терапия.

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам (нейроэндокринными неоплазиями) **рекомендуется** профилактика тошноты и рвоты с использованием: А04А противорвотных препаратов (блокаторы серотониновых рецепторов 5-НТЗ-рецепторов (А04АА), антагонистов нейрокининовых рецепторов (NK-1), дексаметазона**, стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (метоклопрамид**), анксиолитиков, антипсихотических средств, ингибиторов протонного насоса, блокаторов H2-гистаминовых рецепторов [149].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: выбор метода профилактики тошноты и рвоты определяется эметогенностью режима терапии, индивидуальным порогом тошноты и рвоты, сопутствующими заболеваниями. Детальный алгоритм профилактики и лечения

тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии представлен в рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных» [184].

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями диагностика остеопороза осуществляется рентгеноденситометрией поясничного отдела позвоночника, бедренной кости, с целью профилактики и лечения остеопороза **рекомендуется** применение препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей, ингибиторы костной резорбции (M05B: Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей) [150].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарии:** Детальный алгоритм профилактики и лечения костных осложнений у пациентов (указывается нозология) представлен в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» [185].*

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями и метастатическим поражением костей **рекомендуется** применение препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей, ингибиторы костной резорбции (M05B: Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей), паллиативной лучевой терапии, вертебропластики [150].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарии:** Детальный алгоритм профилактики и лечения костных осложнений у пациентов (указывается нозология) представлен в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» [185].*

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями с целью диагностики венозных тромбозомболических осложнений **рекомендуется** применение дуплексного сканирования вен нижних конечностей, ангиографии, компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, выполнение коагулограммы [151,152].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями с целью профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений **рекомендуется** применение лекарственных препаратов (антикоагулянты (B01A Антитромботические средства)), методов физического воздействия (компрессионный трикотаж, пневмомассаж конечностей), установка венозных фильтров в нижнюю полую вену [153].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: детальный алгоритм профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений у пациентов (указывается нозология) соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных» [186].

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями при подозрении на наличие инфекционных осложнений с целью диагностики возбудителя и контроля эффективности терапии **рекомендуется** использовать бактериологические исследования, определение уровня прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка, галактоманнана, исследование кислотно-основного состояния и газов крови, выполнение рентгенографии легких, компьютерной томографии органов грудной полости, компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием [154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов с нейроэндокринными неоплазиями с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении **рекомендуется** применение лекарственных препаратов: антибактериальные препараты системного действия (J01CR комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; J01C бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины; карбапенемы; J01XX прочие антибактериальные препараты (оксазолидиноны, аминогликозиды); P01

противопротозойные препараты; фторхинолоны; линкозамиды и L03AA колониестимулирующие факторы (обычные и пролонгированные формы) [154-156].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

***Комментарии:** детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов (нейроэндокринными неоплазиями) соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении» [187].*

- При проведении противоопухолевой терапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** коррекция гепатотоксичности: A16AA аминокислоты и их производные: A05 препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, A16AX прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ [157-158]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарии:** детальный алгоритм проведения коррекции гепатотоксичности соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией» [188].*

- При проведении противоопухолевой терапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями с целью диагностики кардиоваскулярных осложнений и мониторинга эффективности их терапии **рекомендуется** определение сердечных биомаркеров (исследование уровня тропонинов I, T в крови, N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови), выполнение ЭКГ, эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма [159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- С целью профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений **рекомендуется** применение следующих препаратов: C09CA Антагонисты рецепторов ангиотензина II, C01D вазодилататоров для лечения заболеваний сердца (C01DA: органические нитраты,

препараты магния), C08CA: производных дигидропиридина, бета-адреноблокаторов [161, 162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарии:** выбор метода профилактики сердечно сосудистых осложнений определяется факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Детальный алгоритм профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии представлен в рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» [189].*

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам (нейроэндокринными неоплазиями) **рекомендуется** для профилактики и лечения кожных осложнений: D11AX прочие препараты для лечения заболеваний кожи - увлажняющие кремы, кератолитические кремы, солнцезащитные кремы, D07: Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии (комбинированные кортикостероиды для местного применения), D07C: Глюкокортикостероиды в комбинации с антибиотиками, J01A: тетрациклины, D06: Антибиотики и противомикробные средства, применяемые в дерматологии, D07C Глюкокортикостероиды в комбинации с антибиотиками (топический кортикостероид+антибактериальное вещество) дерматотропные средства), L04AD: ингибиторы кальциневрина, антисептики, D06B антибиотики и противомикробные препараты для местного применения, применяемые в дерматологии [163].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарии:** выбор метода профилактики кожных осложнений определяется различными видами дерматологических реакций. Детальный алгоритм профилактики и лечения кожных осложнений представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» [190].*

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** нутритивная поддержка в соответствии с клиническими рекомендациями по нутритивной поддержке [164, 165].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения кожных осложнений представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» [191].

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** профилактика и лечение нефротоксичности назначением M04A: противоподагрических препаратов, в том числе проведение гемодиализа в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению нефротоксичности [166].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: выбор метода профилактики и лечения нефротоксичности определяется различными вариантами нефропатий и вариантов химиотерапии у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения нефротоксичности представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» [192].

- При возникновении иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии **рекомендуется** проводить лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений, следующими препаратами: H02AB: глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, A07: противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты, J01E: Сульфаниламиды и триметоприм [167, 168].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: выбор метода профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений определяется степенью тяжести реакции и локализации поражения у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений представлен в методических

рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» [193].

- С целью диагностики мукозитов у пациентов с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** применение компьютерной томографии органов грудной полости, компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и на возбудитель диффициального клостридиоза (*Clostridium difficile*) [169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** профилактика и лечение мукозитов следующими препаратами: D07A глюкокортикоиды, аналоги соматостатина (H01CB Соматостатин и аналоги), противодиарейные средства (A07X: **Прочие противодиарейные препараты**), противопротозойные препараты, J01XA: Антибиотики гликопептидной структуры, местные анестетики, антидепрессанты, установка назогастрального зонда [170].

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

***Комментарии:** выбор метода профилактики и лечения мукозитов определяется степенью тяжести реакции и локализации поражения у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения мукозитов представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов» [194].*

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам (нейроэндокринными неоплазиями) **рекомендуется** лечение анемии гемотрансфузией, препаратами железа для парентерального и перорального применения, стимуляторами гемопоэза (B: Кровь и система кроветворения), витаминами [171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: выбор метода лечения анемии определяется степенью выраженности дефицитом витаминов, железа у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения анемии представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях» [195].

- При проведении цитотоксической химиотерапии пациентам с нейроэндокринными неоплазиями **рекомендуется** лечение синдрома анорексии-кахексии следующими препаратами: гестагенами, H02AB глюкокортикоидами, противорвотными препаратами, R06A антигистаминными средствами системного действия, N02CC Селективные агонисты серотониновых 5-HT1-рецепторов [173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: выбор метода лечения синдрома анорексии-кахексии определяется степенью выраженности дефицитом витаминов, железа у пациента. Детальный алгоритм профилактики и лечения синдрома анорексии-кахексии представлен в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях» [196].

- С целью осуществления длительных (свыше 6 часов) инфузий L01 противоопухолевых препаратов или при неудовлетворительном состоянии периферических вен пациентам с нейроэндокринными неоплазиями при цикловом лечении **рекомендуется** использование центрального венозного доступа и инфузионных помп [174].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: выбор варианта центрального доступа определяется запланированной длительностью всего курса лечения, предпочтениями пациента, анатомическими особенностями. При длительных (свыше 3 мес.) курсах терапии наиболее удобным является имплантация подкожной венозной порт системы. При меньших сроках альтернативой может служить периферически имплантируемый центральный венозный катетер.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **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 и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **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 уровне метанефринов в целях диагностики возможного местного рецидива, метастатического поражения, появления новой опухоли ежегодное определение уровня метанефринов и проведение топоческой диагностики один раз в 2–3 года [35, 37].

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

6. 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.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 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 ингибиторов протонного насоса (A02BC)* за 1–2 нед., блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (A02BC) за 1–2 дня, *до введения соматостатина и аналогов (H01CB)*.
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 пробирки вакуумные для забора венозной крови с К2ЭДТА, аprotинином/ с К3ЭДТА и аprotинином.
6. Сбор суточной мочи для исследования уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче проводится с использованием **консерванта** (лимонная 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 | Оценка выполнения |
|---|--|-------------------|
| 1 | Выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 2 | Выполнено КТ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 3 | Выполнено КТ органов малого таза и/или МРТ органов малого таза (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 4 | Выполнено скintiграфия костей всего тела при подозрении на поражение | Да/Нет |

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|---|---|-------------------|
| | костей | |
| 5 | Выполнена биопсия опухоли и/или метастатических очагов (при установлении диагноза) | Да/Нет |
| 6 | Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов определения индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67. | Да/Нет |
| 7 | Выполнена терапия АСС и/или ХТ и/или биотерапия интерферонами и/или таргетная терапия и/или иммунотерапия, при наличии морфологической верификации диагноза и при наличии медицинских показаний – метастатическая нейроэндокринная опухоль или карцинома. | Да/Нет |

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. Ruszniewski 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.
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 pheochromocytoma 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 pheochromocytoma 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, 2017B 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 Update 2016; 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. – Т. 155. – №. 51. – С. 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. – Т. 12. – №. 3. – С. 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. – Т. 105. – №. 3. – С. 212-244.
 63. Muth A. et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma //Journal of internal medicine. – 2019. – Т. 285. – №. 2. – С. 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. – Т. 37. – №. 7. – С. 1441-1448.
 67. Kjaer A., Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors //Scandinavian journal of gastroenterology. – 2015. – Т. 50. – №. 6. – С. 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. – Т. 189. – №. 10. – С. 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. – Т. 104. – №. 1. – С. 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. – Т. 27. – №. 28. – С. 4656-4663.

72. Caplin M. E. et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158. PMID: 25014687.
73. Diamantopoulos L.N. et al. Antiproliferative Effect of Above-Label Doses of Somatostatin Analogs for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):650-659. doi: 10.1159/000509420. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541155.
74. Kölby, L., Persson, G., Franzén, S., & Ahrén, B. (2003). Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *British Journal of Surgery*, 90(6), 687–693. doi:10.1002/bjs.4149
75. Al-Toubah T, Morse B, Pelle E, Strosberg J. Efficacy of FOLFOX in Patients with Aggressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Prior Capecitabine/Temozolomide. *Oncologist*. 2021 Feb;26(2):115-119. doi: 10.1002/onco.13611. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33225478; PMCID: PMC7873336.
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. Brixi-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. Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 589–608.
85. Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 89–99.
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: 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, Babchuck 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)
 100. 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
 101. 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
 102. 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

103. 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
104. 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)
105. Caplin, M.E., Pavel, M., Phan, A.T. et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine* 71, 502–513 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02475-2>
106. Pavel, M., et al. "1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120 mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results." *Annals of Oncology* 31 (2020): S773.
107. Pavel, M., et al. "1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120 mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results." *Annals of Oncology* 31 (2020): S773.
108. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1316–1323.
109. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1316–1323.
110. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, N 24, P. 2963–2968.
111. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, N 24, P. 2963–2968.
112. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase

- inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. J Clin Oncol 2017;35:14-23.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918724>.
113. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. J Clin Oncol 2017;35:14-23.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918724>.
 114. Strosberg J, Joish VN, Giacalone S, et al. TELEPRO: Patient-reported carcinoid syndrome symptom improvement following initiation of telotristat ethyl in the real world. Oncologist 2019; 24:1446-1452. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189618>.
 115. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 4/2012.
Применение отечественного аналога пролонгированного соматостатина Октреотид ДЕПО™ в дозах 20-40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ. стр 32-35.
 116. Grozinsky-Glasberg S. et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. J Neuroendocrinol. 2022 Jul;34(7):e13146. doi: 10.1111/jne.13146. Epub 2022 May 25. PMID: 35613326; PMCID: PMC9539661.
 117. Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. Anticancer Res. 2014 Nov;34(11):6601-7. PMID: 25368264.
 118. O'Kane GM et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. Br J Cancer. 2019 Jun;120(12):1113-1119. doi: 10.1038/s41416-019-0474-x. Epub 2019 May 20. PMID: 31105270; PMCID: PMC6738062.
 119. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, Neary MP, Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. World J Gastroenterol. 2015 Feb 14;21(6):1945-55. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1945. PMID: 25684964; PMCID: PMC4323475.
 120. Lacombe C, De Rycke O, Couvelard A, Turpin A, Cazes A, Hentic O, Gounant V, Zalcmann G, Ruszniewski P, Cros J, de Mestier L. Biomarkers of Response to Etoposide-Platinum Chemotherapy in Patients with Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms. Cancers (Basel). 2021 Feb 5;13(4):643. doi: 10.3390/cancers13040643. PMID: 33562726; PMCID: PMC7915900.
 121. Каспшик С.М., Долгушин М.Б., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Рыжков А.Д.,

Емельянова Г.С., Билик М.Е. Клиническое применение сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом $^{99\text{Tc}}$ -Тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Медицинский алфавит*. 2020;(20):42-45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

122. Kaspshik S.M., Artamonova E.V., Markovich A.A., Bilik M.E., Emelyanova G.S., Ryzhkov A.D. Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors. *Medical alphabet*. 2021;(19):18-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22>.
123. Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, Pacak K, Fojo T. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2020-8. doi: 10.1002/cncr.23812. PMID: 18780317; PMCID: PMC9094399.
124. Fischer A. et al. Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma: Somatostatin Receptor 2 Expression, Genetics, and Therapeutic Responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2676-2685. doi: 10.1210/clinem/dgad166. PMID: 36946182; PMCID: PMC10505550.
125. Hertelendi M, Belguenani O, Cherfi A, Folitar I, Kollar G, Polack BD. Efficacy and Safety of [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE in Adults with Inoperable or Metastatic Somatostatin Receptor-Positive Pheochromocytomas/Paragangliomas, Bronchial and Unknown Origin Neuroendocrine Tumors, and Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Biomedicines*. 2023 Mar 27;11(4):1024. doi: 10.3390/biomedicines11041024. PMID: 37189646; PMCID: PMC10135775.
126. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G; EANM. EANM procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 May;35(5):1039-47. doi: 10.1007/s00259-008-0715-3. PMID: 18274745.
127. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, Berard H, Boffa S, Monnet I, Damotte D, Chouaid C. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1548-52. doi: 10.1093/annonc/mdt009. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23406729.
128. von Arx C, Della Vittoria Scarpati G, Cannella L, Clemente O, Marretta AL, Bracigliano A, Picozzi F, Iervolino D, Granata V, Modica R, Bianco A, Mocerino C, Di Mauro A,

Pizzolorusso A, Di Sarno A, Ottaiano A, Tafuto S; ENETs Center of Excellence in Naples, Italy and with the endorsement of the Italian Association for Neuroendocrine Tumor IT.A.NET. A new schedule of one week on/one week off temozolomide as second-line treatment of advanced neuroendocrine carcinomas (TENEC-TRIAL): a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial. *ESMO Open*. 2024 May;9(5):103003. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103003. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38615472; PMCID: PMC11033066.

129. McNamara MG, Swain J, Craig Z, Sharma R, Faluyi O, Wadsley J, Morgan C, Wall LR, Chau I, Reed N, Sarker D, Margetts J, Krell D, Cave J, Sothi S, Anthoney A, Bell C, Patel A, Oughton JB, Cairns DA, Mansoor W, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW. NET-02: a randomised, non-comparative, phase II trial of nal-IRI/5-FU or docetaxel as second-line therapy in patients with progressive poorly differentiated extra-pulmonary neuroendocrine carcinoma. *EClinicalMedicine*. 2023 Jun 2; 60:102015. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102015. PMID: 37287870; PMCID: PMC10242623.
130. La Rosa S. Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. *Endocr Pathol*. 2023 Mar;34(1):79-97. doi: 10.1007/s12022-023-09755-3. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36797453; PMCID: PMC10011307.
131. Bongiovanni A, Liverani C, Recine F, Fausti V, Mercatali L, Vagheggini A, Spadazzi C, Miserocchi G, Cocchi C, Di Menna G, De Vita A, Severi S, Nicolini S, Ibrahim T. Phase-II Trials of Pazopanib in Metastatic Neuroendocrine Neoplasia (mNEN): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 Apr 7; 10:414. doi: 10.3389/fonc.2020.00414. PMID: 32318336; PMCID: PMC7154093.
132. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A, Lorient Y, Duvillard P, Chougnet CN, Déandréis D, Schlumberger M, Borget I, Ducreux M, Baudin E. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Jun;22(3):289-98. doi: 10.1530/ERC-15-0075. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25770151.
133. Perez K, Jacene H, Hornick JL, Ma C, Vaz N, Brais LK, Alexander H, Baddoo W, Astone K, Esplin ED, Garcia J, Halperin DM, Kulke MH, Chan JA. SDHx mutations and temozolomide in malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Jul 19;29(9):533-544. doi: 10.1530/ERC-21-0392. PMID: 35731023.
134. Sullivan I., Le Teuff G., Guigay J., Caramella C., Berdelou A., Leboulleux S., Déandréis D., Hadoux J., Ducreux M., Duvillard P., et al. Antitumour activity of somatostatin

- analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur. J. Cancer*. 2017; 75:259–267. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.034.
135. Aggeli C, Nixon AM, Parianos C, Vletsis G, Papanastasiou L, Markou A, Kounadi T, Piaditis G, Zografos GN. Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. *Hormones (Athens)*. 2017 Oct;16(4):388-395. doi: 10.14310/horm.2002.1759. PMID: 29518759.
 136. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL et al. NETTER-1 investigators. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Epub 2021 Nov 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2): e59. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00028-6. PMID:
 137. 137. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, Chasen B, Tafuto S, Lastoria S, Capdevila J, García-Burillo A, Oh DY, Yoo C, Halfdanarson TR, Falk S, Folitar I, Zhang Y, Aimone P, de Herder WW, Ferone D; all the NETTER-2 Trial Investigators. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024 Jun 29;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38851203.
 138. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23:4617-4624.138.
 139. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, Mittra E, Wolin EM, Yao JC, Pavel ME, Grande E, Van Cutsem E, Seregni E, Duarte H, Gericke G, Bartalotta A, Mariani MF, Demange A, Mutevelic S, Krenning EP; NETTER-1 investigators. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Epub 2021 Nov 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2): e59.
 139. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in patients with gastroenteropancreatic

- and bronchial neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2017; 23:4617-4624.
140. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, et al. Long-term results of PPPT in advanced bronchopulmonary carcinoid. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43:441-452.
 141. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Efficacy of ¹⁷⁷Lu peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of neuroendocrine tumors: A Meta-analysis. Clin Nucl Med 2019; 44:719-727.
 142. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800-16. doi:10.1007/s00259-012-2330-6. Erratum in: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Mar;41(3):584.
 143. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, Lindsay S, Metz DC, Pryma DA, Stabin MG, Strosberg JR. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019 Jul;60(7):937-943. doi: 10.2967/jnumed.118.230607. PMID: 31263080.
 144. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 66–71.
 145. Iberto Bongiovanni, Chiara Liverani, Flavia Foca, Francesca Bergamo, Silvana Leo, Sara Pusceddu, Fabio Gelsomino, Maria Pia Brizzi, Giovanni Di Meglio, Francesca Spada, Stefano Tamberi, Ivan Lolli, Mauro Cives, Riccardo Marconcini, Francesca Pucci, Rossana Berardi, Lorenzo Antonuzzo, Giuseppe Badalamenti, Daniele Santini, Federica Recine, Silvia Vanni, Michela Tebaldi, Stefano Severi, Britt Rudnas, Oriana Nanni, Nicoletta Ranallo, Laura Crudi, Luana Calabrò, Toni Ibrahim. A randomized phase II trial of Captem or Folfiri as second-line therapy in neuroendocrine carcinomas, European Journal of Cancer, Volume 208, 2024, 114129, ISSN 0959-8049.
 146. Y. Matsubara, T. Masuishi, W. Hosoda, M. Saori, H. Hirano, M. Furuta, K. Kawasaki, T. Shimura, K. Murayama, K. Minashi, M. Komoda, T. Otsuka, Y. Shinohara, S. Nishina, N. Musha, K. Kato, I. Oze1, K. Muro1. A multicenter retrospective study of ramucirumab-containing chemotherapy for gastrointestinal neuroendocrine carcinoma after platinum-based chemotherapy (WJOG13420G: RAM-NEC). RARE GI

147. Patel SP, Othus M, Chae YK, Giles FJ, Hansel DE, Singh PP, Fontaine A, Shah MH, Kasi A, Baghdadi TA, Matrana M, Gatalica Z, Korn WM, Hayward J, McLeod C, Chen HX, Sharon E, Mayerson E, Ryan CW, Plets M, Blanke CD, Kurzrock R. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2020 May 15;26(10):2290-2296. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3356. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969335; PMCID: PMC7231627.
148. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, Fogelman DR, Hess KR, Malinowski P, Regan E, Ng CS, Yao JC, Kulke MH. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):695-703. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70136-1. Epub 2015 May 5. PMID: 25956795; PMCID: PMC4800487.
149. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188-95.
150. Chaoyang Chen, Ruoming Li, Ting Yang. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2020, 42(8): 1494-1507.e1.
151. Sonal Krishan, Nalinda Panditaratne, Rajeev Verma, Roderick Robertson. Incremental value of CT venography combined with pulmonary CT angiography for the detection of thromboembolic disease: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(5):1065-72.
152. Wendy Lim, Grégoire Le Gal, Shannon M. Bates, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* (2018) 2 (22): 3226–3256.
153. Gary H. Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* (2021) 5 (4): 927–974.
154. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. v.1, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
155. Yoshimasa Kosaka, Yoshiaki Rai, Norikazu Masuda, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support*

Care Cancer 2015 Apr;23(4):1137-43.

156. Mical Paul, Dafna Yahav, Abigail Fraser, Leonard Leibovici. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 57, Issue 2, February 2006, Pages 176–189.*
157. B Vincenzi, A Russo, A Terenzio, et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol 2018 Oct;130:70-77.*
158. Devika Remash, David S Prince, Catriona McKenzie, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol 2021 Aug 28;27(32):5376-5391.*
159. Zhujun Mao, Keping Shen, Limin Zhu, et al. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncol Res Treat 2019;42(7-8):405-413.*
160. Albakri, Aref. Systolic heart failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. *Trends in Res, 2018, 1(4), doi: 10.15761/TR.1000124.*
161. Jasper Tromp, Wouter Ouwerkerk, Dirk J. van Veldhuisen, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF. Dec 08, 2021.*
162. Kashif Kalam, Thomas H.Marwick. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer 2013 Sep;49(13):2900-9.*
163. Jing Li, Hengxiu Yan. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol 2018 Oct;82(4):571-583.*
164. Emily J Martin, Andrew R Bruggeman, Vinit V Nalawade, et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw 2020 May;18(5):569-574.*
165. M A E de van der Schueren, A Laviano, H Blanchard, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol. 2018 May; 29(5): 1141–1153.*
166. Taro Funakoshi, Takahiro Horimatsu, Michio Nakamura, et al. Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open. 2018;*

3(2): e000301.

167. NCCN guidelines. . Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
168. Daniel H Johnson, Chrystia M Zobniw, Van A Trinh, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2018, article number: 103 (2018) .
169. P.Bossi, A.Antonuzzo, N.I.Cherny, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2018, 29(4): pages iv126-iv142.
170. D. E. Peterson, R.-J. Bensadoun, F. Roila. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v261–v265, 2010.
171. Yasuo Ohashi, Yukari Uemura, Yasuhito Fujisaka, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. *Cancer Sci* 2013 Apr;104(4):481-5.
172. Anat Gafter-Gvili 1, Benaya Rozen-Zvi, Liat Vidal, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol* 2013 Jan;52(1):18-29.
173. Fangyuan Zhang, Aomei Shen, Yinghui Jin, Wanmin Qiang. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18: 236.
174. Vito Andrea Capozzi, Luciano Monfardini, Giulio Sozzi, et al. Peripherally Inserted Central Venous Catheters (PICC) versus totally implantable venous access device (PORT) for chemotherapy administration: a meta-analysis on gynecological cancer patients. *Acta Biomed* 2021 Nov 3;92(5):e2021257.
175. Borghesani M, Reni A, Lauricella E, Rossi A, Moscarda V, Trevisani E, Torresan I, Al-Toubah T, Filoni E, Luchini C, De Robertis R, Landoni L, Scarpa A, Porta C, Milella M, Strosberg J, Cives M, Cingarlini S. Efficacy and Toxicity Analysis of mFOLFIRINOX in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 May 14;22(5):e247005. doi: 10.6004/jnccn.2024.7005. PMID: 38744314.
176. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов" (подготовлен Минздравом

России 11.10.2024)» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56904157/>

177. Liu S, Ge X, Gao Z, Zhou Q, Shi Y, Jiang W, Yang M, Sun X. Clinicopathological analysis of 67 cases of esophageal neuroendocrine carcinoma and the effect of postoperative adjuvant therapy on prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 29;100(43): e27302. doi: 10.1097/MD.00000000000027302. PMID: 34713821; PMCID: PMC8556034.
178. Wakeam E, Adibfar A, Stokes S, Leighl NB, Giuliani ME, Varghese TK Jr, Darling GE. Defining the role of adjuvant therapy for early-stage large cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 May;159(5):2043-2054.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.077. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31759623.
179. Wang R, Xiao Y, Ma L, Wu Z, Xia H. Exploring a Better Adjuvant Treatment for Surgically Treated High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(6):398-405. doi: 10.1159/000527661. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273460; PMCID: PMC9909714.
180. Mao R, Li K, Cai JQ, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation following resection for patients with nonmetastatic poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas. *Ann Surg*. 2021; **274**(2): e126-e133.
181. Masi, A. et al. Adjuvant chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumor: is there a real benefit? *HPB*, 2021, Volume 21, S179 - S180.
182. Barrett JR, Rendell V, Pokrzywa C, et al. Adjuvant therapy following resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors provides no recurrence or survival benefit. *J Surg Oncol*. 2020;121(7):1067-1073.
183. Siddiqui Z, Marginean H, Leung M, Asmis T, Vickers M, Goodwin R. Real world use of lanreotide in neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2023 Jun 30;14(3):1488-1495. doi: 10.21037/jgo-22-1182. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37435213; PMCID: PMC10331746.
184. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 37.
185. Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 38.
186. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Злокачественные опухоли:

- Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 47.
187. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаета М.М. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 39.
188. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 40.
189. Вицента М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 41.
190. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 42.
191. Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 43.
192. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 46.
193. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 50.
194. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимиров Л.Ю., Корниетская А.Л., Королева И.А., Нечаета М.Н., Раджабова З.А., Телетаета Г.М., Ткаченко Е.В. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 51.
195. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 36.
196. 196. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 44.
197. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. J Clin Oncol. 2006 Aug 1;24(22):3548-54. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0575. PMID: 16877720.
198. Tsuji T, Togami S, Shintomo N, Fukamachi N, Douchi T, Taguchi S. Ovarian large cell

- neuroendocrine carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Aug;34(4 Pt 2):726-30. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00916.x. PMID: 18840191.
199. Qiu J, Xu J, Yao G, Zhu F, Wang Y, Fu Y. An Ovarian Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma Accompanied by Clear Cell Carcinoma with Specific High Level of AFP: Case Report and Review of the Literature. *Cancer Manag Res.* 2022 Jul 22; 14:2235-2241. doi: 10.2147/CMAR.S366771. PMID: 35909650; PMCID: PMC9326035.
 200. Кузьминов А. Е., Горбунова В. А. Нейроэндокринные опухоли: общая характеристика и особенности тактики ведения //Фарматека. – 2018. – Т. 12. – С. 66-71.
 201. Омельчук Д. Д., Дегтярев М. В., Румянцев П. О. Молекулярная визуализация и радиотерапевтика опухолей надпочечников //Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. – №. 1. – С. 52-64.
 202. Lamberti G, Manuzzi L, Maggio I, Campana D. Should we lose hope in adjuvant therapy for neuroendocrine tumors?-In response to: Adjuvant therapy following resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors provides no recurrence or survival benefit. *J Surg Oncol.* 2020 Sep;122(3):570-571. doi: 10.1002/jso.25969. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32519754.
 203. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scoazec JY, Souquet PJ, Dussol AS, Guigay J, Hervieu V, Berdelou A, Ducreux M, Arpin D, Lombard-Bohas C, Baudin E. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer.* 2016 Jun;96:68-73. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.03.018. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27133753.
 204. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство. –М.: Медицина, 2001.- 208 с.
 205. Baba Y., Miyazono N., Nakajo M., Kanetsuki I., Nishi H., Inoue H. Localization of insulinomas: Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS //Acta Radiol. - 2000.-41.-P.172 - 177.
 206. Shiozawa T, Sekine I, Aida Y, Watanabe H, Nakazawa K, Kurishima K, Satoh H, Hizawa N. Rechallenge with First-Line Platinum Chemotherapy for Sensitive-Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Case Rep Oncol.* 2018 Sep 7;11(3):622-632. doi: 10.1159/000492780. PMID: 30323752; PMCID: PMC6180263.
 207. Baize N, Monnet I, Greillier L, Geier M, Lena H, Janicot H, Vergnenegre A, Crequit J, Lamy R, Auliac JB, Letreut J, Le Caer H, Gervais R, Dansin E, Madroszyk A, Renault PA, Le Garff G, Falchero L, Berard H, Schott R, Saulnier P, Chouaid C; Groupe

- Français de Pneumo-Cancérologie 01–13 investigators. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1224-1233. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30461-7. PMID: 32888454.
208. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия.* 2015;9(3):15-33. <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>.
 209. Tena I, Gupta G, Tajahuerce M, Benavent M, Cifrián M, Falcon A, Fonfria M, Del Olmo M, Rebol R, Conde A, Moreno F, Balaguer J, Cañete A, Palasí R, Bello P, Marco A, Ponce JL, Merino JF, Llombart A, Sanchez A, Pacak K. Successful Second-Line Metronomic Temozolomide in Metastatic Paraganglioma: Case Reports and Review of the Literature. *Clin Med Insights Oncol.* 2018 Apr 9; 12:1179554918763367. doi: 10.1177/1179554918763367. PMID: 29720885; PMCID: PMC5922490.
 210. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg.* 1996 Feb;20(2):168-72. doi: 10.1007/s002689900026. PMID: 8661813.
 211. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MF, Schrader J, Begum N, Sundin A, Falconi M, O'Toole D. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol.* 2023 Aug;35(8):e13306. doi: 10.1111/jne.13306. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37401795.
 212. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumarianou A, de Mestier L, Partelli S, Perren A, Stättner S, Valle JW, Fazio N. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* 2023 Dec;35(12):e13343. doi: 10.1111/jne.13343. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37877341.
 213. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, Rinke A, Janson ET, Thirlwell C, van Velthuysen MF, Vullierme MP, Pavel M. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* 2024 Sep;36(9):e13423. doi: 10.1111/jne.13423. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38977327.
 214. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, Pape UF, Volante M, Frilling A, Couvelard A. European Neuroendocrine Tumor Society

- (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). J Neuroendocrinol. 2023 Oct;35(10):e13332. doi: 10.1111/jne.13332. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682701.
215. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumarianou A, van Dijkum EN, O'Toole D, Rindi G, Scoazec JY, Ramage J. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol. 2023 Jun;35(6):e13309. doi: 10.1111/jne.13309. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37345509.
216. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю., Емельянова Г.С., Багрова С.Г., Маркович А.А. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии. *Медицинский алфавит*. 2021;(37):2024. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>.
217. Артамонова Е. В. и др. Араноза—отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций //Медицинский алфавит. — 2023. — №. 17. — С. 7-16.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Артамонова Е.В.,** д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 2. Бельцевич Д.Г.,** д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
- 3. Бохян В.Ю.,** д.м.н., заведующий хирургическим отделением №2 (диагностики опухолей) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 4. Гелиашвили Т.М.,** к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 5. Горбунова В.А.,** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 6. Делекторская В.В.,** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 7. Долгушин М.Б.,** д.м.н., профессор РАН и РМАНПО, заведующий отделением ПЭТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 8. Егоров А.В.,** д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической хирургии УКБ 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.
- 9. Емельянова Г.С.,** к.м.н., ассистент кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
- 10. Жукова Л.Г.,** д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ»
- 11. Жуликов Я.А.,** врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 12. Каспшик С.М.,** врач отделения ПЭТ ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 13. Крылов А.С.,** к.м.н., доцент, заведующий отделением радионуклидной

- диагностики №1 «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
- 14. Кузьминов А.Е.,** к.м.н., научный сотрудник отделения биотехнологий № 1
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 15. 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.
- 16. Маркович А.А.,** к.м.н., старший научный сотрудник поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 17. Мельниченко Г.А.,** д.м.н., профессор, академик РАН, Заместитель директора
по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.
- 18. Орел Н.Ф.,** д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России.
- 19. 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.
- 20. Орлова К.В.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 21. 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.
- 22. Пронин А.И.,** к.м.н., заведующий отделом радионуклидной диагностики и
терапии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
- 23. Романов И.С.,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей
головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- 24. Трифанов В.С.,** к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Ростовский
научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.
- 25. Хомяков В.М.,** заведующий Торакоабдоминального хирургического
отделения Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А.

Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

- 26. Петров Л.О.,** заведующий отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 27. Пирогов С.С.,** заведующий Отдела эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 28. Феденко А.А.,** заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 29. Болотина Л.В.,** заведующая Отделения химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 30. Фалалеева Н.А.,** заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 31. Филоненко Е.В.,** заведующая 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., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 2. Хайлова Ж.В.,** к.м.н. заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
- 3. Иванов С.А.,** д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
- 4. Геворкян Т.Г.,** заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Все члены рабочей группы подтвердили отсутствие конфликта интересов/финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

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.

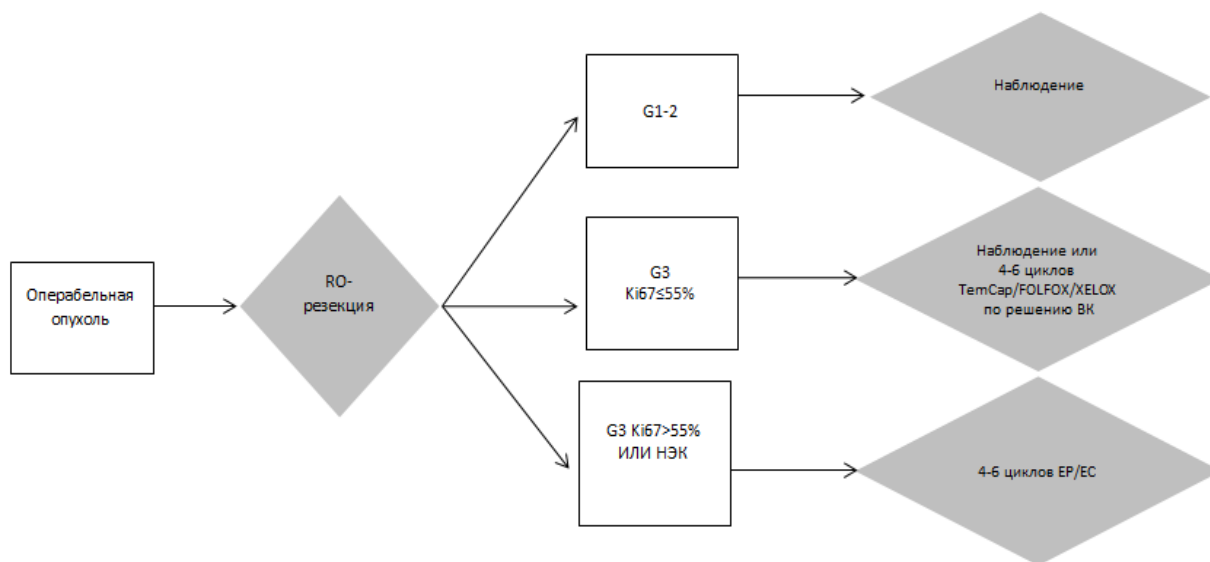
Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

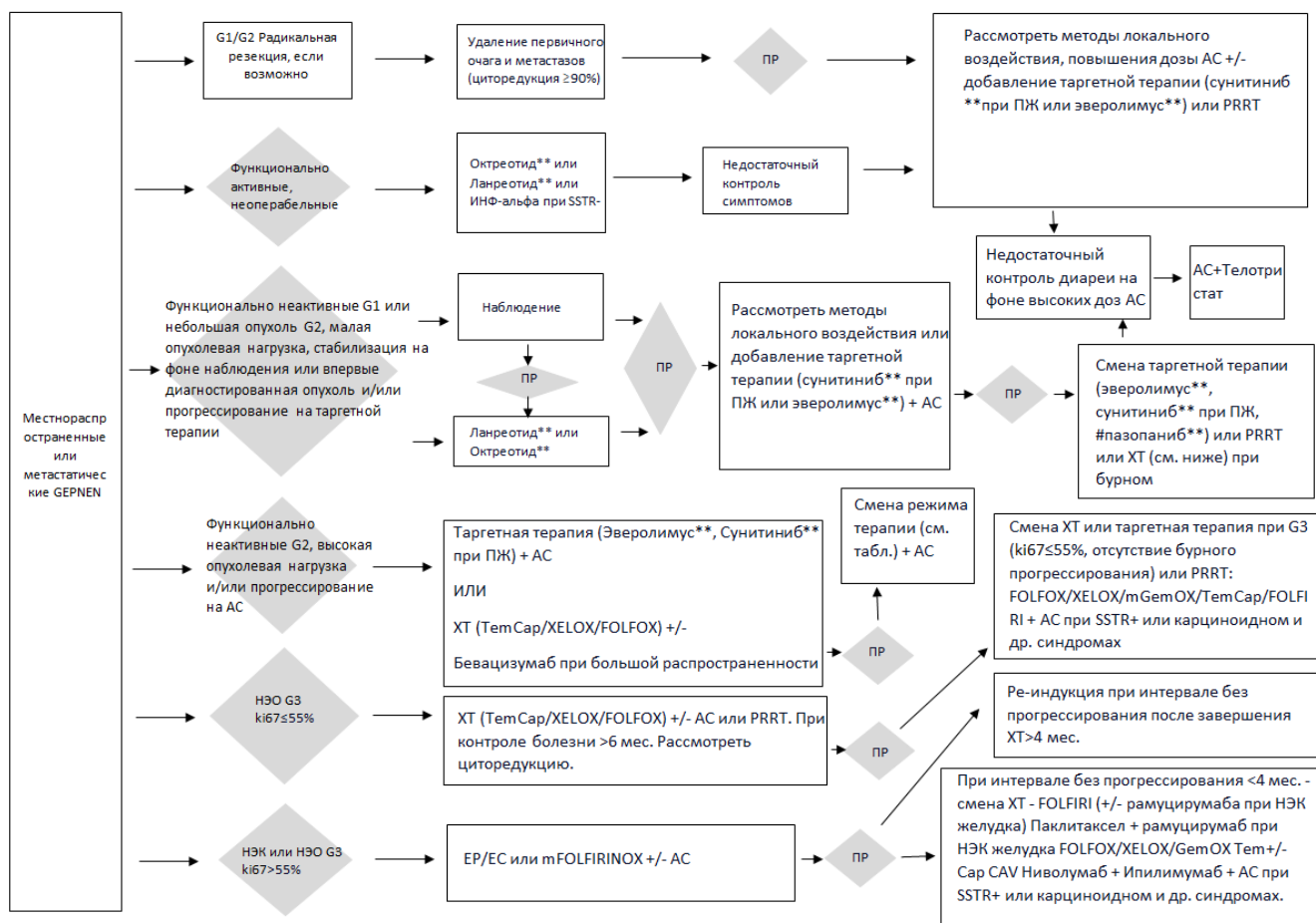
Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Блок 1. Первичное операбельных НЭН ЖКТ.



Блок 2. Алгоритм лечения местнораспространенных или метастатических НЭН ЖКТ.



Блок 3. Алгоритм выбора лечения при рецидивных и метастатических НЭО

легких

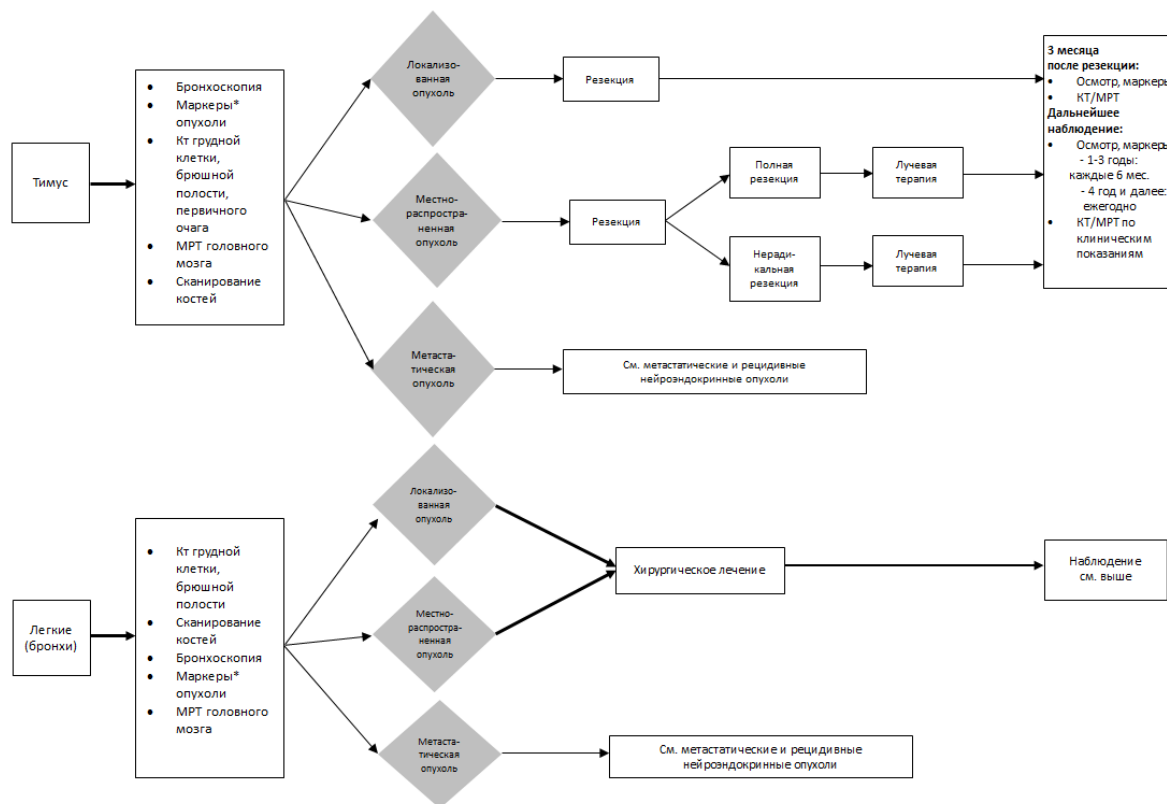


Таблица 15. Рекомендации по использованию маркеров НЭО (ENETS Consensus Guidelines, 2017)

| 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:</p> <p>Карциноидный синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-ГИУК • Серотонин <p>Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастрин + РН-метрия • Инсулин + С-пептид + гликемия • Глюкагон • Соматостатин • ВИП • АКТГ, кортизол • Кальцитонин • ПТГ • Пролактин <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 | КТ/МРТ/УЗИ, мес | СРС, мес | ПЭТ с ¹⁸ F-18F-ФДГ, мес |
|-------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|---|------------------------------------|-----------------|----------|------------------------------------|
| Легкие | Типичный карциноид | Резецированная | 6–12 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин | Бронхоскопия, 5–10 лет | 6–12 | 12–36 | – |
| | | Резидуальная/метастатическая | 3–6 | | Бронхоскопия, 5–10 лет | 3–6 | 12–36 | 12–24 |
| | Атипичный карциноид | Резецированная | 3–6 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин, НСЕ, АКТГ, кортизол, антидиуретический гормон, гистамин | Бронхоскопия, 1–3 года | 6 | 12–24 | 12–24 |
| | | Резидуальная/метастатическая | 3 | | Бронхоскопия, 1–3 года | 3–6 | 12–24 | 12–24 |
| | Крупноклеточная NEC | Резецированная/нерезецированная | 2–3 | ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин | Бронхоскопия при наличии симптомов | 2–3 | 12–24 | 12–24 |
| Тимус | Типичный карциноид | Резецированная/рези | 6–12 | ХгА | – | 6–12 | 12– | 12–36 |

| | | | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------|---|------------------------------------|------|-------|-------|
| | | дуальная/метастатическая | | | | | 36 | |
| | Атипичный карциноид | | 3–6 | ХГА, НСЕ, АКТГ | – | 3–6 | 12–24 | 6–24 |
| | Низкодифференцированная NEC | Резецированная/нерезецированная | 2–3 | | – | 3–6 | 12–24 | 6–24 |
| Пищевод | G ₁₋₂ | Резецированная/нерезецированная | 3 | ХГА | 12 мес или при наличии симптомов | 3–6 | 12–24 | – |
| | G ₃ | | | | | 2–3 | 12–24 | 6–24 |
| Желудок | Тип 1, G ₁₋₂ | Резецированная/нерезецированная | 6–12 | Гастрин, ХГА, В ₁₂ | 12 мес или при наличии симптомов | – | – | – |
| | Тип 2, G ₁₋₂ | | | Гастрин, ХГА, В ₁₂ , ПТГ, Са ⁺² | 6–12 мес или при наличии симптомов | 12 | 12–24 | – |
| | Тип 3, G ₁₋₃ | | 2–3 | ХГА | | 2–6 | 12–24 | 12–24 |
| Двенадцатиперстная кишка | Гастронома, G ₁₋₂ | Резецированная | 6–12 | Гастрин, ХГА, Са ⁺² , ПТГ, рН желудочного сока | 12 мес или при наличии симптомов | 12 | 12–24 | – |
| | Гастронома. G ₁₋₂ | Нерезецированная | 3–6 | | 6–12 мес или при наличии симптомов | 6–12 | | – |
| | Другие типы, G ₁₋₂ | Резецированная/нерезецированная | 3–6 | ХГА, соматостатин | 12 мес или при наличии | 6–12 | | – |

| | | | | | | | | |
|----|--|---------------------------------|-----|---|-----------|------|-------|-------|
| | G ₃ | | 3 | ХГА | симптомов | 3 | 12–24 | 12–24 |
| ПЖ | Инсулинома, G _{1–2} | Резецированная | 3–6 | Инсулин, С-пептид, гликемия, ХГА | – | – | – | – |
| | | Нерезецированная | | | – | 3–6 | 12 | – |
| | Гастронома, G _{1–2} | Резецированная | 3–6 | Гастрин, ХГА, ПП, Са ⁺² , ПТГ, В ₁₂ , рН желудочного сока | – | 6–12 | 12–24 | – |
| | | Нерезецированная | | | – | 3–6 | 12–24 | – |
| | Другие функционирующие, G _{1–2} | Резецированная/нерезецированная | 3–6 | ХГА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол | – | 3–6 | 12–24 | – |
| | Нефункционирующие, G _{1–2} | Резецированная/нерезецированная | 3–6 | ХГА, ПП | – | 3–6 | 12–24 | – |
| | G ₃ | Резецированная/нерезецированная | 3 | ХГА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКТГ, кортизол | – | 2–3 | 12–24 | 12–24 |

| | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------------|------|---------------------------|--|------|-----------|-------|
| Тонкий кишечник | G ₁₋₂ | Резецированная | 6–12 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин | – | 6–12 | 24 | – |
| | G ₁₋₂ | Резидуальная/метаст атическая | 3–6 | | – | 3–6 | 12 | – |
| | G ₃ | Резецированная/нере зецированная | 3 | | – | 2–3 | 12– 24 | 12–24 |
| Аппендикс | G ₁₋₂ <2 см | Резецированная | – | – | – | – | – | – |
| | G ₁₋₂ >2 см | Резецированная/нере зецированная | 3–6 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин | – | 3–12 | 24 | – |
| | G ₃ | | 3 | | – | 2–3 | 12– 24 | 12–24 |
| Ободочная кишка | G ₁₋₂ | Резецированная | 6–12 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин | 12–24 мес | 6–12 | 24 | – |
| | G ₁₋₂ | Резидуальная/метаст атическая | 3–6 | | При наличии симптомов | 3–6 | 12 | – |
| | G ₃ | Резецированная/нере зецированная | 3 | ХгА | | 2–3 | 12– 24 | 12–24 |
| Прямая кишка | G ₁₋₂ , <1 см | Резецированная | 12 | ХгА | При наличии симптомов | – | – | – |
| | G ₁₋₂ , 1–2 см | | | | 12 мес или при наличии симптомов | 3–12 | 12– 24 | – |
| | G ₁₋₂ , >2 см | | 3–12 | | 6–12 мес или при наличии симптомов | 3–12 | 12–24 | – |
| | G ₃ | | 3 | | | 3 | 12 | 12–24 |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|------------------------------------|-----|---------------------------|---|-----|----|-------|
| Метастаз из невяявленного первичного очага | G ₁₋₂ | Резецированные/мета статическая | 3–6 | ХгА, 5-ГИУК, серотонин | – | 3–6 | 12 | – |
| | G ₃ | | 3 | | – | 3 | 12 | 12–24 |

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

Приложение В. Информация для пациента

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 Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты
состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ВОЗ/ECOG

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 неспособен 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 |