



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Нейроэндокринные опухоли

МКБ 10:

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Утверждены

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация	7
1.1 Определение	7
1.2 Этиология	7
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Кодирование по МКБ 10	8
1.5 Классификация	8
▪ 1.5.1 По эмбриогенезу	8
▪ 1.5.2 По степени злокачественности	8
▪ 1.5.3 По функциональной активности	10
▪ 1.5.4 По локализации первичной опухоли	10
▪ 1.5.5 По TNM	12
2. Диагностика	13
2.1 Жалобы и анамнез	13
2.2 Физикальное обследование	13
2.3 Морфологическое исследование	13
2.4 Лабораторная диагностика	13
2.5 Инструментальная диагностика	16
2.6 Иная диагностика	17
3. Лечение	17
3.1 Хирургическое лечение	17
3.2 Адъювантная химиотерапия	21
3.3 Лекарственное лечение	21
3.3.1 Лекарственная терапия для всех локализаций НЭО ЖКТ и поджелудочной железы	21
3.3.1.1 Высокодифференцированные НЭО (G1, Ki-67 ≤ 2%)	21
3.3.1.2. НЭО с умеренным потенциалом злокачественности (G2, Ki-67 3-20%)	22
3.3.1.3. Низкодифференцированные НЭО (G3, Ki-67 > 20%)	23
3.3.2. НЭО легких и тимуса	25.

3.3.2.1. Высокодифференцированные НЭО G1 (типичный карциноид).....	25
3.3.2.2. Высокодифференцированные НЭО G2 (атипичный карциноид).....	25
3.3.2.3. Низкодифференцированные НЭО G3.....	26.
3.4 Лучевая терапия	27
3.5 Симптоматическая терапия	27
4. Реабилитация.....	28
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	28
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав Рабочей группы	31
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	33
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	36
Приложение В. Информация для пациента	40

Ключевые слова

- Нейроэндокринные опухоли
- Нейроэндокринный рак
- Аналоги соматостатина
- Биотерапия
- Системная химиотерапия

Список сокращений

- НЭО – нейроэндокринные опухоли
НЭР – нейроэндокринный рак
КНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак
АС – аналоги соматостатина
5-ГИУК – 5-гидроксииндолилуксусная кислота
Синдром МЭН – синдром множественных нейроэндокринных неоплазий
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ПЖ – поджелудочная железа
ТК – типичный карциноид
АК – атипичный карциноид
ВИП – вазоинтестинальный пептид
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ТТГ – тиреотропный гормон
ПТГ – паратиреоидный гормон
НСЕ – нейронспецифическая енолаза
ПП – панкреатический полипептид
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
КТ – компьютерная томография
МРТ – магниторезонансная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
G – grade
NET – neuroendocrine tumor
NEC – neuroendocrine carcinoma
MANEC – mixed adenoneuroendocrine carcinoma
ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society
SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу 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

У некоторых больных НЭО заболевания связано с наличием синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН 1, МЭН 2а и МЭН2б), это наследственные синдромы.

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

1.3 Эпидемиология

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

По данным реестра SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results) в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 года составила 5,25 случаев на 100 000 населения. Отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций за последние 30 лет. Таким образом, с учетом численности населения США то в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140000000 человек на 2012 г).

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

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

1.4 Кодирование по МКБ 10

Кодирование по МКБ происходит в соответствии с органной принадлежностью опухоли.

1.5 Классификация

- По эмбриогенезу
- Гистологическая классификация
- По функциональности
- Клинико-анатомическая классификация

1.5.1. По эмбриогенезу НЭО (Williams and Sandler, 1963 г.)

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

1.5.2. По степени злокачественности

Используемые в настоящее время гистологические классификации НЭО ЖКТ, ПЖ и НЭО легких имеют различия

Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.

ВОЗ 2010	
Grade 1	Нейроэндокринная опухоль (NET G ₁) (высокодифференцированная)
Grade 2	Grade 2 (высокодифференцированная опухоль) (NET G ₂)
Grade 3	Grade 3 (низкодифференцированная) нейроэндокринный рак (NEC G ₃)
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC).	
Гиперпластические и предопухолевые процессы	

Комментарий: Соответственно в группы G₁-G₂ входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (NET), а в группу G₃ - низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS) (2016). В настоящее время ENETS и ВОЗ предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы - G1, G2, G3, а также по TNM.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb).

Классификация ENETS для НЭО ЖКТ.

Градация	Количество митозов (10ПЗБУ)*	Индекс Ki-67(%)**
NET G1	< 2	< 2
NET G2	2-20	3-20
NEC G3	> 20	> 20

*ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

** Антитела MIB-1; % от 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

Классификация НЭО легких (ENETS 2010)

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов (10ПЗБУ)	G
ТК	Нет	< 2	G ₁
АК	Есть фокальные	2-10	G ₂
ККНЭР	Есть обширные	≥10 (в среднем 60)	G ₃
Мелкоклеточный рак (MP)	Есть обширные	>(в среднем 70)	G ₃

ККНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак, MP – мелкоклеточный рак, ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении (40x) = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

Комментарий: Соответственно в группы G₁-G₂ входят высокодифференцированные НЭО легких и тимуса (типичный (ТК) и атипичный (АК) карциноид а в группу G₃ - низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) - ККНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак, MP – мелкоклеточный рак,).

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

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb).

**Классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 года и градация
панкреатических нейроэндокринных новообразований (ПанНЭН)**

Классификация/ Grade	Индекс пролиферации Ki67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные панкреатические нейроэндокринные опухоли (ПанНЭО)		
ПанНЭО G1	<3	<2
ПанНЭО G2	3-20	2-20
ПанНЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированный панкреатический нейроэндокринный рак (ПанНЭР)		
ПанНЭР G3	>20	>20
Мелкоклеточный тип		
Крупноклеточный тип		
Смешанные нейроэндокринные ненейроэндокринные образования (Mixed neuroendocrine-non- neuroendocrine neoplasm (MINEN))		

Примечание: Индекс пролиферации Ki67 базируется на оценке ≥ 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hotspots). Митотический индекс – на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (high-power fields, HPF\$ 0,2mm²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2mm²). Grade определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

1.5.3 По функциональной активности:

- функционирующие,
- нефункционирующие.

1.5.4 По локализации первичной опухоли

- *НЭО легких*
- *НЭО тимуса*
- *НЭО пищевода*
- *НЭО желудка*
- *НЭО тонкой кишки 12-перстной кишки*
- *НЭО поджелудочной железы*

Комментарий: в случае продуцирования специфических гормонов, НЭО поджелудочной железы может быть:

- *Гастронома – гастрин, синдром Золлингера-Эллисона*
- *Инсулинома – инсулин, гипогликемия*
- *ВИПома – вазоинтестинальный пептид, диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия*
- *Соматостатинома – соматостатин, диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь*
- *Глюкагонома – некротическая сыпь, диабет, кахексия*
- *Кальцитонинома – кальцитонин*
- *АКТГома – АКТГ продукция, синдром Кушинга*

Имеются и другие очень редкие гормонпродуцирующие опухоли

- ***НЭО червеобразного отростка***
- ***НЭО ободочной кишки***
- ***НЭО прямой кишки***
- ***Опухоли надпочечника (феохромоцитома, паранганглиома)***
- ***Множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I)***

- Гиперпаратиреоз
- Гастроиннома
- Глюкагонома, инсулинома
- ВИПома, полипептидома поджелудочной железы, соматостатинома, нефункционирующие опухоли
- Опухоли гипофиза
- Прولاктинома
- Синдрома Кушинга
- Акромегалия
- Аденома, продуцирующие ТТГ
- Нефункционирующая аденома
- Опухоль надпочечника
- Карциноид бронхов и тимуса

Комментарий: (синдром Вермера) подразумевается 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 12-ти перстной кишки, желудка, еще реже — тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников. Клинические проявления синдрома МЭН-I очень вариабельны, но к 40 годам практически у всех пациентов обязательно развиваются симптомы гиперпаратиреоза и клиническая манифестация заболевания приходится обычно на 3-4 декаду.

- ***Множественная эндокринная неоплазия II типа (МЭН 2)***

- Медулярный рак щитовидной железы
- Феохромоцитома
- Гиперпаратиреоз

- Марфаноподобный синдром
- Слизистые невромы
- Амилоидоз Lichen planus

Комментарий: (синдром Сиппла) – аутосомно-доминантно-наследуемое сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, и опухолей паращитовидных желез. В 1974 году Сайзмор и соавторы показали, что МЭН 2 объединяет две группы пациентов с феохромоцитомой и медуллярным раком щитовидной железы: МЭН 2a – 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% больных обнаруживают точечную мутацию протоонкогена c-ret(10q11) , кодирующего рецептор нейротропного фактора, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток, производных нервного гребня.

- **НЭО без выявленного первичного очага**
- **Карцинома из клеток Меркеля**

1.5.5 . По TNM

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют две системы TNM стадирования, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией 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):

- желудок
- 12-перстная кишка, Фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка
- поджелудочная железа
- червеобразный отросток
- ободочная и прямая кишка

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента. 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.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр всех кожных покровов пациента, а также периферических лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.3 Морфологическое исследование

Стандартом диагностики является выполнение морфологического исследования (гистологического и +/- цитологического + иммуногистохимического).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Морфологическое исследование материала необходимо проводить в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кожи ВОЗ. Оценка проводится по следующим морфологическим параметрам: а) гистологическое строение опухоли, б) сосудистая и периневральная инвазия, в) митотический индекс. Для первичных опухолей обязательно указание размера первичного очага и его распространение на подлежащую мышцу, фасцию, кость или хрящ.

Верификация эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировки опухоли проводится с помощью окраски срезов опухоли с антителами к панцитокератину, СК18, СК7,

CK20, Syn и CgA. В случае отсутствия экспрессии одного из маркеров нейроэндокринной дифференцировки дополнительно проводится окраска с антителами к CD56.

В качестве дополнительного маркера возможной чувствительности опухоли к аналогам соматостатина показано определение экспрессии рецепторов соматостатина 2 и 5 типа (SSTR2, SSTR5)

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

2.4 Лабораторная диагностика

- Определение группы крови
- Исследование крови на резус-фактор
- Определение антител к Treponema Pallida
- Определение антигена HBsAg
- Определение антител к вирусу гепатита С
- Определение антител к ВИЧ
- Анализ крови общий (кратность определяется врачом)
- Анализ мочи общий (кратность определяется врачом)
- Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому
- Анализ крови биохимический (кратность определяется врачом), включая анализ на уровень общего и ионизированного кальция
- Гликемический профиль
- Проба Реберга
- Кислотно-щелочное состояние
- Коагулограмма (кратность определяется врачом)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Маркеры нейроэндокринных опухолей: общие и универсальные

Комментарий: Исследование уровня специфических биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей (в зависимости от предполагаемой или установленной гистологической структуры опухоли)

➤ Маркеры нейроэндокринных опухолей

✓ Общие (универсальные) маркеры:

- определение уровня хромогранина А в крови

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

- определение панкреотического полипептида (ПП)

✓ Специфические маркеры:

- определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче;

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

- определение уровня серотонина в крови

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

- определение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови

- определение уровня гастрина в крови

- определение уровня адреналина в крови

- определение уровня норадреналина в крови

- определение уровня инсулина в крови

- определение уровня кальцитонина в крови

- определение уровня гистамина в крови

- определение уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови
- определение уровня соматостатина в крови – только при поджелудочной железе
- определение уровня вазоинтестинального пептида (ВИП) в крови
- определение уровня глюкагона в крови
- определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови
- определение уровня кортизола в крови
- определение уровня пролактина в крови
- определение уровня метанефрина в суточной моче
- определение уровня норметанефрина в суточной моче

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III), если не указано иное

2.5 Инструментальная диагностика

Комментарий: Перечень исследований определяется локализацией опухоли: эндоскопия (бронхоскопия, гастроскопия, эндоУЗИ, колоноскопия, капсульная эндоскопия и т.д.) часто имеет дополняющее значение.

2.5.1 Оптимальное обследование:

- рентгенография органов грудной клетки

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- КТ органов грудной клетки;

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIIa)

- КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием;

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – Па)

➤ КТ/МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием;

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии клинических симптомов/показаний;
- Сцинтиграфия костей скелета.
- Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием (*желудок, двенадцатиперстная кишка)
- Ирригоскопия (*прямая и ободочная кишка)
- Эзофагогастродуоденоскопия (*желудок, двенадцатиперстная кишка)
- Колоноскопия (*прямая и ободочная кишка)
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография) – только для желудка и двенадцатиперстной кишки
- Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным болюсным контрастированием

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- Магнитно-резонансная томография малого таза (прямая кишка)
- Фибробронхоскопия с биопсией (*легкое)
- Биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ или КТ, МРТ EBUS + FNA
- Биопсия опухоли (эндоскопическая биопсия)
- Биопсия слизистой оболочки непораженных отделов желудка (биопсия фона)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III),
если не указано иное

Комментарий: План лечения не следует составлять до получения данных о распространенности опухолевого процесса.

2.6 Иная диагностика

При подозрении на наследственные синдромы показана консультация генетика.

- **Уровень убедительности рекомендаций - В** (уровень достоверности доказательств - Па) во всех разделах, если не указано иное.

3. Лечение

- 3.1 Хирургическое лечение (Локализованные, резектабельные местнораспространенные и резектабельные метастатические нейроэндокринные опухоли)

Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных НЭО.

3.1.1 Хирургическое лечение

Комментарий: хирургические вмешательства при НЭО выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализм, абластика, лимфодиссекция). Возможные варианты оперативного лечения определяются характером возникновения, размерами и локализацией опухоли, функциональным статусом опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса.

- ✓ Удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (см. типовые операции)
- ✓ Комбинированные и сочетанные операции (неклассифицируемые) при резектабельных местнораспространенных НЭО
- ✓ Удаление или деструкция отдаленных метастазов
- ✓ Циторедуктивные операции при функционирующих/ гормонпродуцирующих опухолях
- ✓ При изолированном поражении печени метастазами НЭО показана резекция печени различного объема (атипичные, сегментарные, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия). У ограниченного числа молодых, сохранных больных при гастриномах без признаков злокачественности, при изолированном поражении обеих долей печени допустима операция – пересадка печени.

Обсуждаются вопросы химиоэмболизации и РЧА. Пока не доказано преимущество какого-либо метода (мало больных)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Типовые операции в зависимости от локализации опухоли

Типовые операции при НЭО легких (карциноидах) (III, A)

Лобэктомия

Лобэктомия торакоскопическая

Лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и бронхопластикой

Пневмонэктомия

Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи

При G3 адьювантная терапия EP (Этопозид + Цисплатин/карбоплатин)

При G2 (атипичный карциноид) – при N₁или R1 - адьювантная терапия

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО пищевода

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция, лазерная деструкция, фтординамическая терапия - ФДТ?)

Субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой

Экстирпация пищевода с пластикой

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО желудка

Тип I и II (с гипергастринемией)

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)

Клиновидная резекция желудка

Клиновидная резекция желудка, в том числе лапароскопическим доступом

Дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1-2 (по показаниям, в том числе лапароскопическим доступом)

Проксимальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1-2 (по показаниям)

Гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D1-2

Показаниями к хирургическим вмешательствам при карциномах желудка являются:

- Выявление увеличенных парагастральных или забрюшинных лимфоузлов при предоперационном обследовании
- Опухоли (первичные или рецидивные), выходящие за пределы слизисто-подслизистого слоя
- Диффузное поражение слизистой оболочки желудка, в том числе выявление очагов микрокарцинома, подтвержденное множественной биопсией с исследованием биоптатов из большой и малой кривизны, передней и задней стенок желудка.
- При множественных очагах НЭО желудка:
 - при G1 возможно эндоскопическое удаление при количестве более 5 очагов
- При милиарных (точечных) очагах НЭО адекватным методом лечения может быть биопсия с последующей электрокоагуляцией

Тип III (нормальный уровень гастрина)

Подходы к хирургическому лечению сходны с тактикой при аденокарциноме желудка

- Резекция желудка или гастрэктомия с расширенной лимфодиссекцией

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО двенадцатиперстной кишки

- ✓ Эндокопические резекции при глубине инвазии в пределах подслизистого слоя (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)
- ✓ Сегментарная резекция двенадцатиперстной кишки
- ✓ Панкреатодуоденальная/гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией (в том числе и лапароскопическим доступом)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО поджелудочной железы локализованные

- ✓ Энуклеация опухоли открытая/лапароскопическая (только локализованные функционирующие высокодифференцированные НЭО развившиеся на фоне МЭН1 и не вовлекающие панкреатический проток)
- ✓ Операция Томпсона т.е. энуклеация опухолей головки и дистальная резекция 80% поджелудочной железы (только локализованные функционирующие высокодифференцированные НЭО развившиеся на фоне МЭН1 и не вовлекающие панкреатический проток)
- ✓ Дистальная резекция поджелудочной железы с/без спленэктомии
- ✓ Срединная резекция поджелудочной железы
- ✓ Панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника
- ✓ Панкреатодуоденальная/гастропанкреатодуоденальная резекция
- ✓ Панкреатэктомия

Комментарии: операции можно делать в том числе лапароскопическим доступом

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО поджелудочной железы местнораспространенные, метастатические

- ✓ Удаление первичного очага
- ✓ Комбинированные операции
- ✓ Симультантное удаление первичной опухоли и метастазов в печени
- ✓ У больных которым не противопоказана большая резекция печени, при необходимости планируют эмболизацию воротной вены перед операцией
- ✓ Физическая и химическая деструкция метастатических поражений печени
- ✓ Регионарная эмболизация/химиоэмболизация печеночных артерий

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО тонкой кишки

Резекция тонкой кишки с брыжейкой, парааортальная/паракавальная лимфодиссекция (по показаниям).

Резекция брыжейки тонкой кишки (при удаленной первичной опухоли или в случаях, когда первичную опухоль локализовать не удастся).

Лапароскопическая резекция тонкой кишки.

Петлевая эксцизия опухоли (при наличии энтероскопа)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО червеобразного отростка

Аппендэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)

Правосторонняя гемиколэктомия (выполняется по показаниям)

Правосторонняя гемиколэктомия лапароскопическим доступом

Показания к выполнению правосторонней гемиколэктомии при НЭО червеобразного отростка:

- Низкодифференцированные формы НЭО червеобразного отростка (С2, 03)
- Опухоль диаметром более 20 мм
- Перинеуральная и периваскулярная опухолевая инвазия
- Опухолевая инфильтрация брыжейки аппендикса более чем на 30 мм
- Наличие опухоли по краю резекции после аппендэктомии (операция R1)
- Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
- Бокаловидный карциноид червеобразного отростка

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО ободочной кишки

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)

Правосторонняя гемиколэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)

Левосторонняя гемиколэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)

Резекция поперечной ободочной кишки (в том числе лапароскопическим доступом)

Резекция сигмовидной кишки (в том числе лапароскопическим доступом)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

НЭО прямой кишки

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)

Трансанальное удаление опухоли

Внутрибрюшная резекция прямой кишки

Брюшно-анальная резекция прямой кишки

Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

Обструктивная резекция прямой кишки

Все эти операции можно выполнять лапароскопически

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

3.2 Адьювантная терапия

Показания для лекарственного лечения в послеоперационном периоде

- Рутинное использование адьювантной химиотерапии при G1-G2 не рекомендовано.
- Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде показано:
 - ✓ при G3 адьювантная терапия EP (Этопозид + Цисплатин/карбоплатин)
 - ✓ при G2 (атипичный карциноид) – при N₁ или R1 - адьювантная терапия
 - ✓ при НЭО тимуса (при G3 адьювантная химиотерапия, обсуждается лучевая терапия).
 - ✓ при циторедуктивных R1/R2 операциях
 - ✓ при сохранении симптомов, обусловленных гормональной активностью опухоли при сохранении повышенного уровня Хромогранина А через 1-1,5 месяца

3.3 Лекарственная терапия

3.3.1 Лекарственная терапия для всех локализаций НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.

3.3.1.1 Высокодифференцированные НЭО (G1, Ki-67≤2%)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия вводятся подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированные препараты длительного действия – октреотид-LAR и lanreotide Autogel вводятся внутримышечно и подкожно. [2, 3, 4] Лицензионная дозировка октреотида-LAR – 10 мг, 20 мг и 30 мг каждые 4 недели, возможно использовать более высокие дозы 40 мг и выше. Для lanreotide Autogel рекомендуемая доза составляет 60, 90 или 120 мг каждые 4–6 недель (Ш, А; П, А). [5, 6, 7, 8]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

α-интерфероны по 3-5 млн. МЕ x 3 раза в неделю подкожно, постоянно длительно.

Часто в комбинации с пролонгированными аналогами соматостатина. [9]

Комментарий: Возможно использование пегилированных интерферонов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Шb)

Таргетная терапия

Сунитиниб 37,5 мг постоянно длительно, без перерыва, совместно с октреотидом-LAR 30 мг (при НЭО поджелудочной железы) [10]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Эверолимус 10 мг в сутки, постоянно длительно совместно с октреотидом-LAR 30 мг при всех локализациях [11, 12, 13]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

3.3.1.2. НЭО с умеренным потенциалом злокачественности (G2, Ki-67 3-20%)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия вводятся подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированные препараты длительного действия – октреотид-LAR и lanreotide Autogel вводятся внутримышечно и подкожно. [2, 3, 4] Лицензионная дозировка октреотида-LAR – 10 мг, 20 мг и 30 мг каждые 4 недели, возможно использовать более высокие дозы 40 мг и выше. Для lanreotide Autogel рекомендуемая доза составляет 60, 90 или 120 мг каждые 4–6 недель (III, А; II, А). [5, 6, 7, 8]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

α -интерфероны (для опухолей с Ki-67 до 10%) по 3-5 млн. МЕ х 3 раза в неделю подкожно, постоянно длительно. Часто в комбинации с пролонгированными аналогами соматостатина. [9]

Комментарий: Возможно использование пегилированных интерферонов.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Таргетная терапия

Сунитиниб 37,5 мг постоянно длительно, без перерыва, совместно с октреотидом-LAR 30 мг (при НЭО поджелудочной железы) [10]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Эверолимус 10 мг в сутки, постоянно длительно совместно с октреотидом-LAR 30 мг при всех локализациях [11, 12, 13]

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
XELOX	Элоксатин 120 мг/м ² в/в капельно 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни.	Каждые 3 недели
ТК	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутри 1-5 дни Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь	Каждые 3-4 недели

	1-14 дни	
ТІ	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутри 1-5 дни Иринотекан 250 мг/м ² в/в капельно в 6 день	Каждые 4 недели

[14, 15]

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

3.3.1.3. Низкодифференцированные НЭО (G3, Ki-67 >20%)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем аналоги соматостатина пролонгированного действия: октреотид (30мг 1 раз в 28 дней) (доза может увеличиваться при прогрессировании заболевания до 40 иг и выше для октреотида-лар) или ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Лечение длительное.

Комментарий: Аналоги соматостатина пролонгированного действия, α-интерфероны (см. режимы) при низкодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов, а не с пролиферативной целью.

Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
EP	Цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно 1 день Этопозид 120 мг/м ² в/в капельно 1-3 дни.	Каждые 3 недели
XELOX	Элоксатин 120 мг/м ² в/в капельно 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутри 1-14 дни.	Каждые 3 недели
FOLFOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в капельно 2-часовая инфузия в 1 день Лейковорин 400 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1 день 5-Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1 день 5-Фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия в 1 день	Каждые 2 недели

ТК	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутри 1-5 дни Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутри 1-14 дни	Каждые 3 недели
	Гемцитабин 1000мг/м ² в/в капельно 1 и 8 дни Цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно 1 день <i>Используется для смешанных опухолей поджелудочной железы.</i>	Каждые 3 недели
САР	Циклофосфамид 400 мг/м ² в/в капельно в 1 день Доксорубицин 40 мг/м ² в/в капельно в 1 день Цисплатин 40 мг/м ² в/в капельно в 1-3 день <i>Для крупноклеточных опухолей поджелудочной железы.</i>	Каждые 3 недели
	Дакарбазин 200 мг/м ² в/в капельно в 1-3 день Эпирубицин (Фарморубицин) 25 мг/м ² в/в капельно в 1-3 день 5-Фторурацил 250 мг/м ² в/в капельно в 1- 3 день	Каждые 3 недели

[16-20]

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

3.3.2. НЭО легких и тимуса.

3.3.2.1. Высокодифференцированные НЭО G1 (типичный карциноид)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем аналоги соматостатина пролонгированного действия: октреотид (30мг 1 раз в 28 дней) (доза может увеличиваться при прогрессировании заболевания до 40 иг и выше для октреотида-лар) или ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Лечение длительное.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ib)

α -интpфepоны 3-5 млн 3-5 раз в неделю длителbно (доза подбpается индивидуальнo в зависимости от эффeкта и переносимости), возможно использование пролонгированных интерфepонов

Уровень убедителbности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Таргетная терапия

Эверолимуc 10 мг в сутки внутрь ежедневно

Уровень убедителbности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

3.3.2.2. Высокодифференцированные НЭО G2 (атипичный карциноид)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем аналоги соматостатина пролонгированного действия: октреотид (30мг 1 раз в 28 дней) (доза может увеличиваться при прогрессировании заболевания до 40 иг и выше для октреотида-лар) или ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Лечение длителbное.

Уровень убедителbности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - IIb)

α -интpфepоны 3-5 млн 3-5 раз в неделю длителbно (доза подбpается индивидуальнo в зависимости от эффeкта и переносимости), возможно использование пролонгированных интерфepонов

Уровень убедителbности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

Таргетная терапия

Эверолимуc 10 мг в сутки внутрь ежедневно длителbно

Уровень убедителbности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Химиотерапия (см. режимы)

3.3.2.3. Низкодифференцированные НЭО G3

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем аналоги соматостатина пролонгированного действия: октреотид (30мг 1 раз в 28 дней) (доза может увеличиваться при прогрессировании заболевания до 40 иг и выше для октреотида-лар) или ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Лечение длителbное.

Уровень убедителbности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - IIb)

α -интpфepоны 3-5 млн 3-5 раз в неделю длителbно (доза подбpается индивидуальнo в зависимости от эффeкта и переносимости), возможно использование пролонгированных интерфepонов

Уровень убедителbности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: Аналоги соматостатина пролонгированного действия, α-интерфероны (см. режимы) при низкодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов, а не с пролиферативной целью.

Химиотерапия

Режимы химиотерапии 1-я линии

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин	75-80мг/м ² внутривенно капельно	1
Этопозид	120мг/м ² внутривенно капельно	1, 2, 3
Карбоплатин	AUC4-5	1
Этопозид	внутривенно 120мг/м ² внутривенно	1, 2, 3

Курсы повторяют каждый 21 день [14-16]

Возможно использование темозоламида 150-200мг/м² 1-5 дни, каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином или иринотеканом.

Режимы химиотерапии 1-я линии

Темозоламид + капецитабин ± авастин

Оксалиплатин + капецитабин (XELOX)

Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин

Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин

5-фторурацил + Доксорубицин + цисплатин

Для НЭО тимуса – ифосфамид + этопозид

Аналоги соматостатина пролонгированного действия, α-интерфероны (см. режимы)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb), если не указано иное.

3.4 Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия проводится с паллиативной и противоболевой целью.

3.5 Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия при функционирующих НЭО

- Антисекреторные препараты (H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы)
- Гипотензивные препараты
- Кардиотропная терапия
- Антацидные и обволакивающие препараты
- Антигистаминные препараты
- Бронхолитики
- Антидиарейные препараты
- Гепатопротекторы
- Ферменты
- Стимуляторы допаминовых рецепторов
- Препараты инсулина
- Пробиотики

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

- В лечении болевого синдрома рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии, медикаментозной терапии в зависимости от причины болевого синдрома.

Комментарии: целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Объем обследования на этапе наблюдения

- Врачебный осмотр
- Анализ крови общий
- Анализ крови биохимический
- Анализ мочи общий
- Исследование уровня НСЕ, хромогранина А (и других специфических
 - маркеров НЭО - 5-ГИУК, АКТГ, кальцитонин, серотонин, кортизол)

- Рентгенография органов грудной клетки
- РКТ органов грудной клетки с в/в контрастированием
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств IIa)

Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1 год – 1 раз в 3 месяца
- 2 год – 1 раз 3 месяца
- 3-5 годы – 1 раз в 6 месяцев
- После 5 лет – 1 раз в год

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала лекарственной терапии или хирургического лечения в случае хирургически операбельных клинических ситуаций.

Список литературы.

1. Yao, J-C. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States./ J-C. Yao, M.Hassan, A.Phan. et al. // J Clin Oncol 2008.- 26. - 3063–3072.
2. Kvols LK. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1994 Sep 15;733:464-70.
3. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors—well-differentiated jejuna-ileal tumor/carcinoma. Neuroendocrinology 2008; 87: 8–19.
4. Ruzniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, Bax N, Caplin M, Eriksson B, Glaser B, Ducreux M, Lombard-Bohas C, de Herder WW, Delle Fave G, Reed N, Seitz JF, Van Cutsem E, Grossman A, Rougier P, Schmidt W, Wiedenmann B. 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 HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; 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 Oct 1;27(28):4656-63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510.
6. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158
 7. Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E, Alonso V, Marmol M, Castellano D, Fonseca E, Galán A, Llanos M, Sala MA, Pericay C, Rivera F, Sastre J, Segura A, Quindós M, Maisonobe P; 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 Sep 20;13:427. doi: 10.1186/1471-2407-13-427.
 8. Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. 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. Epub 2013 Aug 13.
 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 JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.
 11. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. RAD001 in Advanced neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
 12. Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, de Braud F, Luppi G, Zatelli MC et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014

Sep;19(9):966-74. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0037

13. Kamp K, Gumz B, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, Kaltsas G, Costa FP, de Herder WW. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177)Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Oct 14;20(6):825-31. doi: 10.1530/ERC-13-0254.
14. 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
15. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of Temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011 Oct 15;117(20):4617-22. doi: 10.1002/cncr.26124. Epub 2011 Mar 31.
16. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, 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 Jul 15;68(2):227-32.
17. Bajetta, B. 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. / Bajetta B, Rimassa L, Carnaghi C, et al. // *Cancer*. – 1998. – 83. – P. 372-378
18. Ekeblad, S. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. / S. Ekeblad, A. Sundin, ET. Janson et al. // Clin. Cancer. Res. – 2007. – 13. – P. 2986-2991.
19. Bajetta, E. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? / Bajetta, E, Catena L, Procopio G, et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2007. – 59. P. 637-642.
20. Cassier, PA. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience./ PA. Cassier, T. Walter, B. Eymard et al. // *Cancer*. –2009. – 115. – P. 3392-3399.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

1. **Бохян В.Ю.**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического N7 абдоминальной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Бельцевич Д.Г.**, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ
3. **Вашакмадзе Л.А.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. **Горбунова В.А.** профессор, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. **Делекторская В.В.**, д.м.н., заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
6. **Егоров А.В.**, профессор, д.м.н. заведующий отделением 1 хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» МЗ РФ;
7. **Емельянова Г.С.**, к.м.н., ассистент кафедры онкологии ФДПО ФГБОУВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России;
8. **Комов Д.В.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением хирургического N2 диагностического ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
9. **Кувшинов Ю.П.**, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник отделения эндоскопического ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
10. **Кузьминов А.Е.**, к.м.н., научный сотрудник отделением химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
11. **Лукьянченко А.Б.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
12. **Любимова Н.В.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России;

13. **Маркович А.А.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения научно-консультативного амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
14. **Орел Н.Ф.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
15. **Патютко Ю.И.** профессор, д.м.н., заведующий отделением хирургического N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
16. **Полоцкий Б.Е.**, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отдела ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
17. **Синюкова Г.Т.**, профессор, д.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
18. **Стилиди И.С.**, профессор, д.м.н., заведующий отделением N6 абдоминальной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
19. **Хомяков В.М.** к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
20. **Чекини А.К.**, к.м.н., научный сотрудник торако-абдоминального отдела ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
21. **Черемисов В.В.**, старший научный сотрудник торакоабдоминального отделения филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
22. **Ширяев С.В.** профессор, д.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Конфликта интересов нет

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;

3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-морфологи;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

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

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

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 один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с КМ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ 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 Б. Алгоритм ведения пациента

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

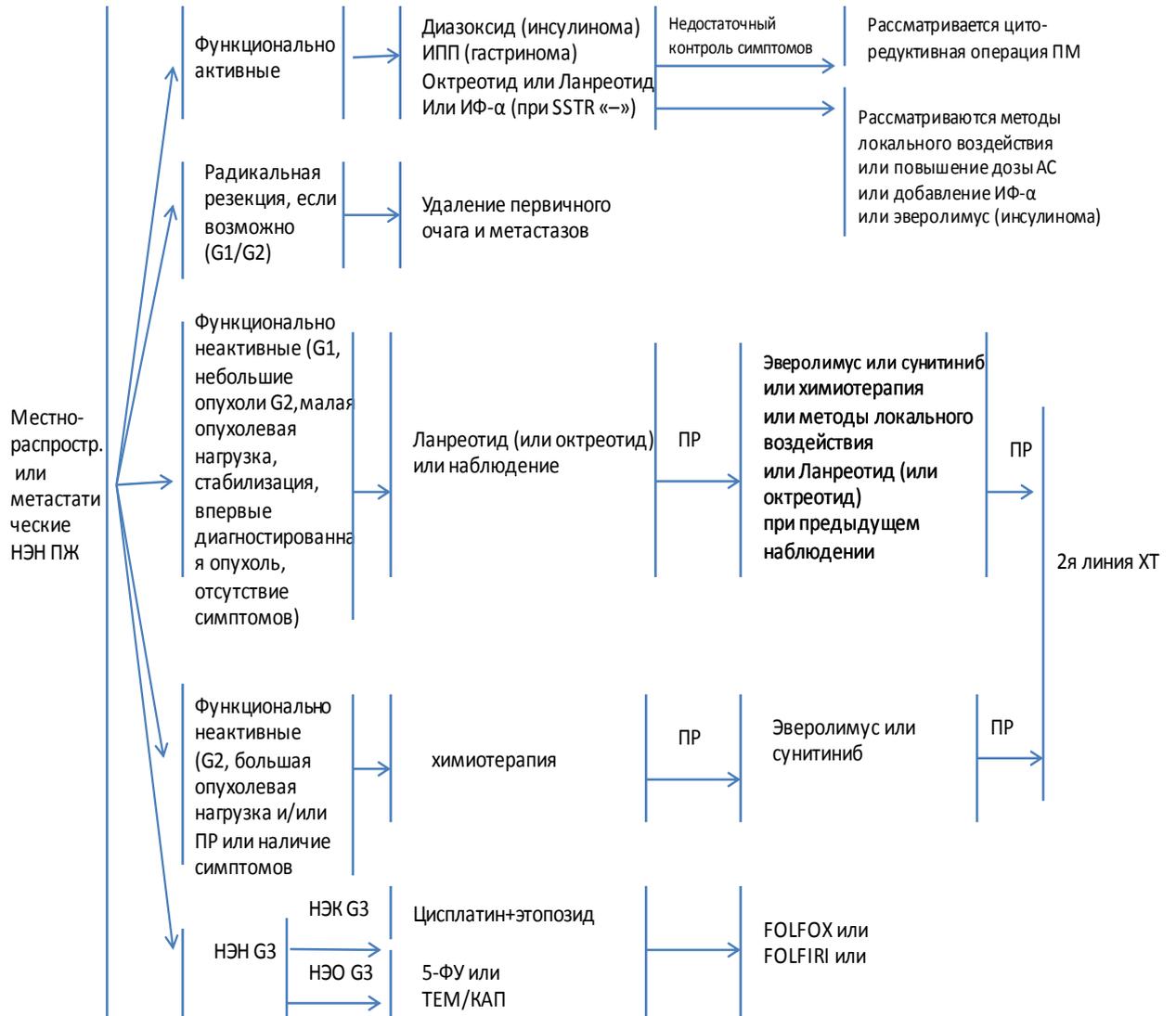
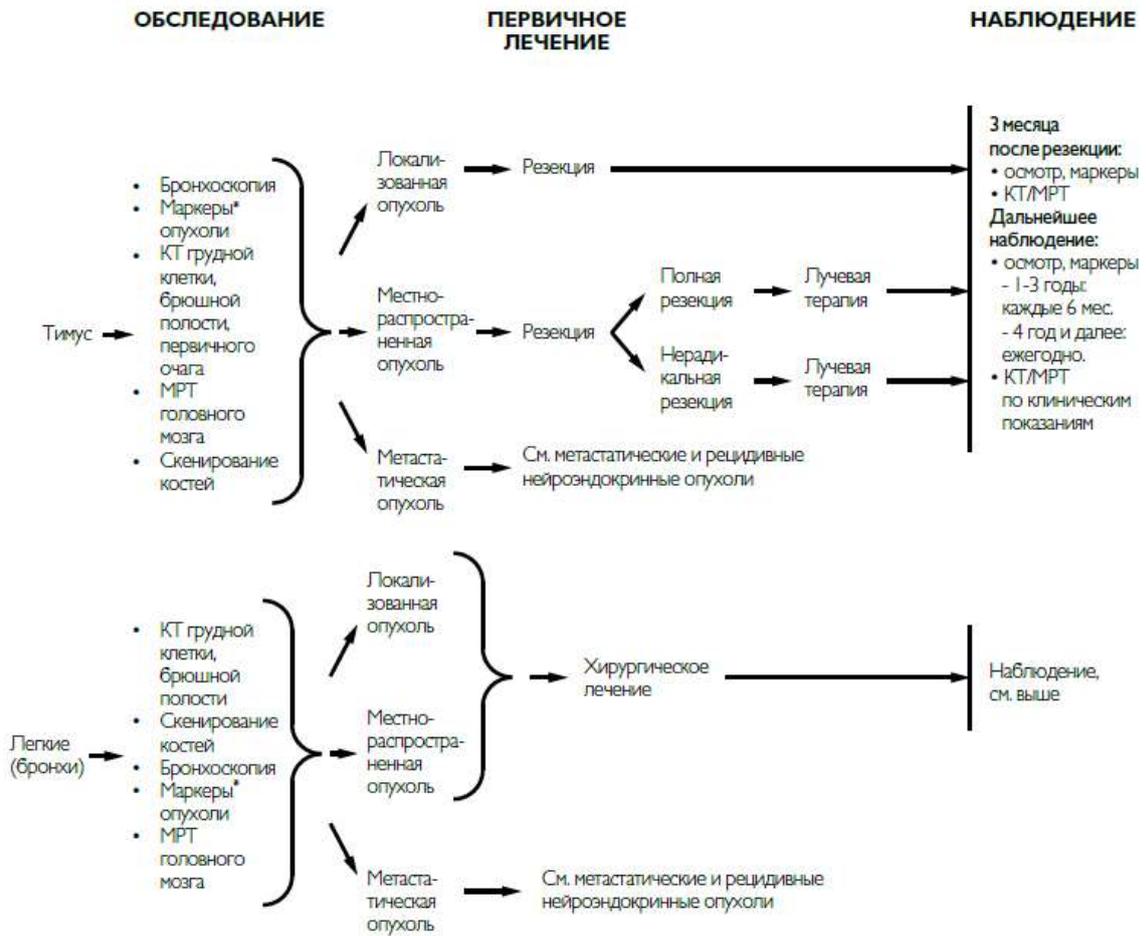


Схема 2. Блок-схема: алгоритм лечения больных с НЭО ЖКТ

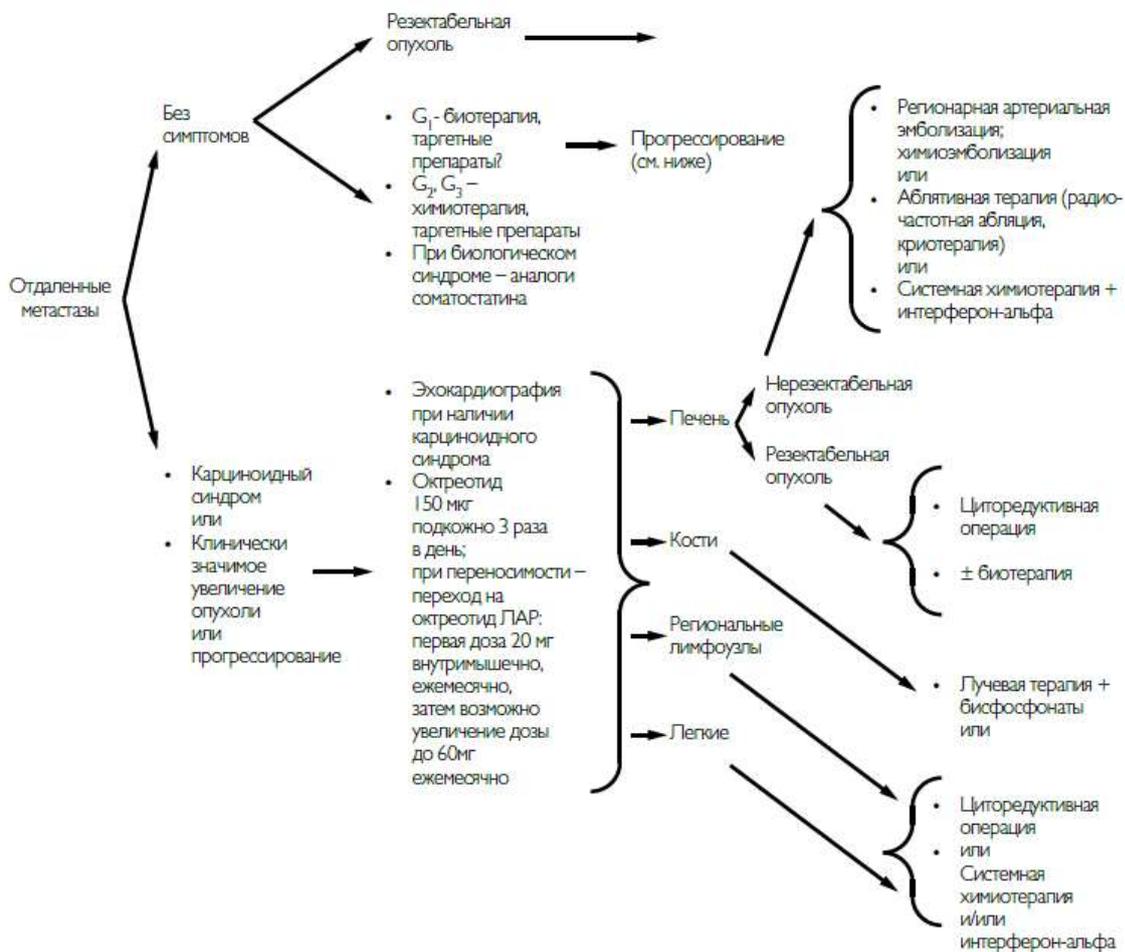


Схема 3. Блок-схема: алгоритм выбора обследования и лечения при НЭО легких



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

Схема 4. Блок-схема: алгоритм выбора лечения при рецидивных и метастатических НЭО легких



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

1). При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2). При стоматите.

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

3). При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

4). При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта