

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

**Коллектив авторов:** Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-68-80

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, лёгкое, тимус иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

### 1.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) лёгких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS 2015 г. (табл. 1). В группу G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО лёгких и тимуса (типичный и атипичный карциноиды); в группу G3 — низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак). Роль индекса Ki67 в системе гистологической градации НЭО лёгких окончательно не определена, однако, в классификацию ВОЗ 2015 г. включены его условные значения в качестве дополнительных параметров для анализа диагностических биопсий.

**Таблица 1.** Классификация нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Степень злокачественности
Типичный карциноид	Нет	0–1	Низкая (G1)
Атипичный карциноид	Нет/фокальные	2–10	Промежуточная (G2)
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Обширные	≥10 (в среднем — 70)	Высокая (G3)
Мелкоклеточный рак	Обширные	>10 (в среднем — 80)	Высокая (G3)

**Цитирование:** Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 68–80.

<sup>1</sup> Площадь опухоли 2 мм<sup>2</sup> примерно соответствует 10 полям зрения при большом увеличении ( $\times 40$ ); для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности;

<sup>2</sup> Рассчитывается как % окрашенных ядер клеток при оценке 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

## 1.2. По системе TNM

Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО лёгких и тимуса основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, надпочечников, периферических лимфоузлов (шейно-надключичных, подмышечных) и малого таза — по показаниям;
- R-графию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- КТ — ангиографию органов грудной клетки — по показаниям для дифференциальной диагностики;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- бронхоскопию;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением митотического индекса;
- ИГХ определение в опухолевой ткани хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;
- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (при G2-G3); АКТГ, кортизол, гистамин — по показаниям; моча — 5-ГИУК; NTproBNP в крови — при наличии карциноидного синдрома ежегодно;

- сцинтиграфия с In<sup>111</sup> (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (при G2-G3);
- ПЭТ/КТ с Ga<sup>68</sup> — по показаниям (при G1-G2);
- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес. при наличии карциноидного синдрома;
- консультация медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН1).

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лекарственное

#### 3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

##### 3.1.1.1. Гормонотерапия при НЭО G1/G2

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) как самостоятельное лечение применяются при высокодифференцированных НЭО лёгких: октреотид пролонгированный (депо, лонг) 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Возможны комбинации октреотида-депо (20–30 мг 1 раз в 28 дней в/м) с ИФН-α, цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома. При необходимости доза пролонгированного октреотида может повышаться до 40–60 мг 1 раз в 28 дней; возможно уменьшение интервалов введения аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 день (табл. 2). При непереносимости какого-либо препарата или прогрессировании опухолевого процесса один препарат может быть заменен на другой (октреотид на ланреотид и наоборот).

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы применения аналогов соматостатина при нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Октреотид	300 мкг/сут. п/к в течение 2 нед., далее — переход на пролонгированные формы
Октреотид пролонгированный (депо, лонг)	20–30 мг в/м 1 раз в 28 дней
Ланреотид пролонгированного действия	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

##### 3.1.1.2. Гормонотерапия при НЭО G3

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при низкодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов и применяются в комбинации с цитостатиками в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в/м для октреотида и 120 мг 1 раз в 28 дней п/к для ланреотида.

### 3.1.2. Таргетная терапия

#### 3.1.2.1. Таргетная терапия при НЭО G1 /G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II-III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина при диссеминированном процессе, а также в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности ХТ. Эверолимус используется в дозе 10 мг/сут. ежедневно внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности; при развитии симптомов токсичности может использоваться доза 5 мг/сут. (табл. 3).

**Таблица 3.** Рекомендуемый режим использования эверолимуса при НЭО лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно длительно

#### 3.1.2.2. Таргетная терапия при НЭР G3

Применение таргетной терапии при низкодифференцированных НЭО не рекомендовано.

### 3.1.3. Иммунотерапия

#### 3.1.3.1. Иммунотерапия при НЭО G1 /G2

ИФН-α является терапией II линии при высокодифференцированных НЭО. ИФН-α рекомендуется использовать как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФН-α может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФН-α составляет 3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. При непереносимости стандартного режима введения может быть рекомендован пегилированный ИФН-α (50–180 мкг/нед. п/к).

**Таблица 4.** Рекомендуемый режим использования ИФН-α при НЭО G1 /G2 лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
ИФН-α	3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. длительно

#### 3.1.3.2. Иммунотерапия при НЭР G3 рекомендована только при МРЛ (см. раздел лекарственное лечение МРЛ)

В 3-ей линии рекомендован ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед.

### 3.1.4. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 в I линии терапии не рекомендуется, за исключением случаев отсутствия эффекта от предшествующего лечения (ГТ, иммунотерапии, таргетной терапии) или при быстром прогрессировании. При НЭО G2 применение ХТ ( $\pm$  аналоги соматостатина) в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома (табл. 5). При НЭО G3 основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации EP или EC (табл. 6).

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО G2 лёгких и тимуса

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в сутки	Ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
ТемСар	Темозоломид 150 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–14-й дни	Каждые 4 нед.
TI	Темозоломид 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 6-й день	Каждые 4 нед.
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 нед.
Темозоломид (метрономный режим)	Темозоломид 75 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь	Ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46 часов	Каждые 2 нед.
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день Кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46 часов	Каждые 2 нед.
GEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни	Каждые 3 нед.
mGEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в кап 1-й день	Каждые 2 нед.
Паклитаксел + цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в кап в 1-й день	Каждые 3 нед.
Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	Каждые 3 нед.
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день	Каждые 3 нед.
Доцетаксел + карбоплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день	Каждые 3 нед.
Бевацизумаб + ХТ	Бевацизумаб <sup>1</sup> 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией	1 раз в 2–3 нед.

<sup>1</sup>Для бевацизумаба не зарегистрировано показание к применению при НЭО. В клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином и темозоломидом.

**Таблица 6.** Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО лёгких и тимуса G3

Режимы I линии	
EP	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-й дни + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
IP	Иринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
IC	Иринотекан 65 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
Режимы II линии	
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Топотекан (монотерапия)	Топотекан 1,25 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно (в течение не менее 30 мин.) ежедневно в 1-5-й дни каждые 3 нед. или 3,7-4 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
CAM	Циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + метотрексат 30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.

### 3.2. Хирургическое лечение

При неоперабельных НЭО G1-G2 хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией. Другими циторедуктивными методами являются химиоэмболизация, эмболизация и РЧА метастазов в печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

### 3.3. Лучевое лечение

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При локализованных неоперабельных НЭО G2-G3 ЛТ используется в сочетании с ХТ. Сочетанная ХЛТ терапия описана в соответствующем разделе (местно-распространенный мелкоклеточный рак лёгкого).

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях (табл. 7).

#### 4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1-й год — 1 раз в 3 мес.
- 2-й год — 1 раз в 3 мес.
- 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес.
- После 5 лет — 1 раз в год

#### 4.2. Объем обследования на этапе наблюдения и во время лечения

- Сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графия органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- бронхоскопия — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (G2-G3); АКТГ, кортизол — по показаниям; NTproBNP — при наличии карциноидного синдрома ежегодно, при карциноидной болезни сердца — каждые 6 мес., моча — 5-ГИУК;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес., при наличии карциноидного синдрома;
- сцинтиграфия с  $In^{111}$  (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при НЭО лёгких и тимуса представлен на рис. 1, 2, 3 и 4.

**Таблица 7.** Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (в течение всей жизни) (адаптировано по «ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms follow-up and documentation» 2017 г.)

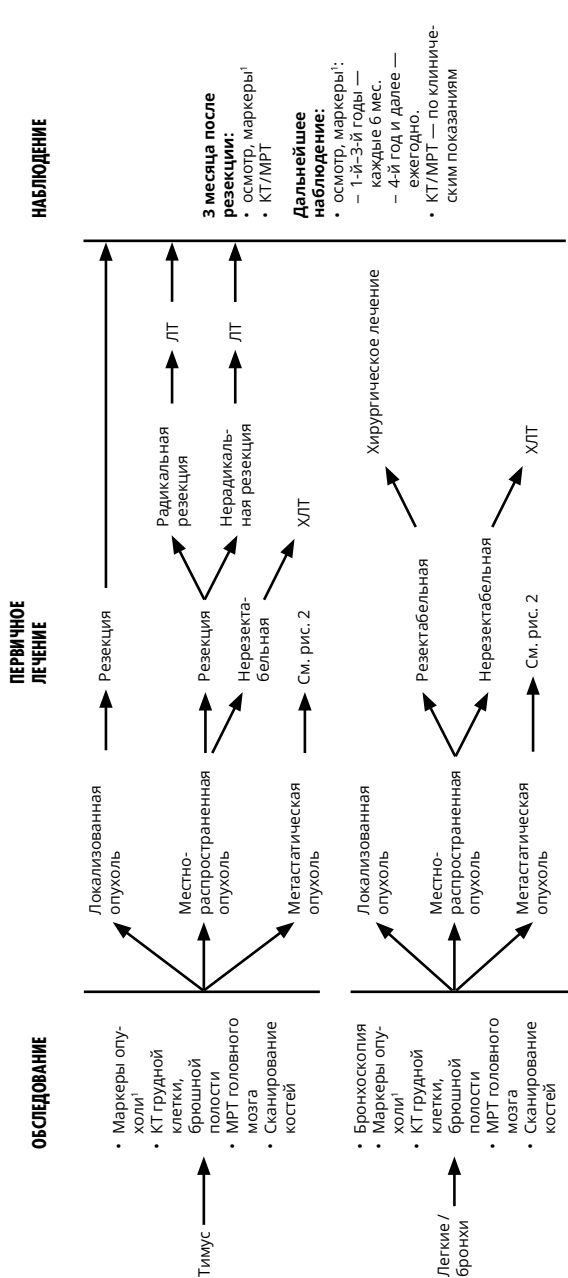
Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	
Лёгкие	Типичный карциноид	Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	Бронхоскопия, 5-10 лет	6-12	12-36	-	
		Резидуальная/МТС	3-6		Бронхоскопия, 5-10 лет	3-6	12-36	12-24	
	Атипичный карциноид	Резецированная	3-6	ХгА, 5-ГИУК, серотонин, НСЕ, АКП, кортизол, АДГ, гистамин	Бронхоскопия, 1-3 г.	6	12-24	12-24	
		Резидуальная/МТС	3		Бронхоскопия, 1-3 г.	3-6	12-24	12-24	
Тимус	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	Резецированная/нерезецированная	2-3	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин	Бронхоскопия при наличии симптомов	2-3	12-24	12-24	
		Резецированная/резидуальная/МТС	6-12	ХгА	-	6-12	12-36	12-36	
	Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома	Резецированная/нерезецированная	2-3		ХгА, НСЕ, АКП	-	3-6	12-24	6-24
		Резецированная/нерезецированная	2-3			-	3-6	12-24	6-24
Пищевод	G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА	12 мес. или при наличии симптомов	3-6	12-24	-	
	G3	Резецированная/нерезецированная			12 мес. или при наличии симптомов	2-3	12-24	6-24	
Желудок	Тип 1, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	6-12	Гастрин, ХгА, В12	12 мес. или при наличии симптомов	-	-	-	
		Резецированная/нерезецированная			6-12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	
	Тип 3, G1-G3	Резецированная/нерезецированная	2-3	ХгА	12 мес. или при наличии симптомов	2-6	12-24	12-24	



Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	
Двенадцатиперстная кишка	Гастроиннома, G1-G2	Резецированная	6-12	Гастрин, ХгА, Са+2, ПТГ, рН желудочного сока	12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	
	Гастроиннома, G1-G2	Нерезецированная	3-6		6-12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	
Поджелудочная железа	Другие типы, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	
		Резецированная	3	ХгА	3	12-24	12-24		
	Инсулинома, G1-G2	Резецированная	3-6	Инсулин, С-пептид, гликемия, ХгА	-	-	-	-	-
		Нерезецированная			-	3-6	12		-
Гастроиннома, G1-G2	Резецированная	3-6	Гастрин, ХгА, ПП, Са+2, ПТГ, В12, рН желудочного сока	-	6-12	12-24		-	
	Нерезецированная			-	3-6	12-24		-	
Другие функционирующие, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКПТ, кортизол	-	3-6	12-24		-	
	Нерезецированная			-					
Тонкий кишечник	Нефункционирующие, G1-G2	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, ПП	-	3-6	12-24	-	
	G3	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА, ПП, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКПТ, кортизол	-	2-3	12-24	12-24	
		Резецированная	6-12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	-	6-12	24		-
G3	Резецированная/нерезецированная	3-6		-	3-6	12		-	
	Резецированная/нерезецированная	3		-	2-3	12-24		12-24	

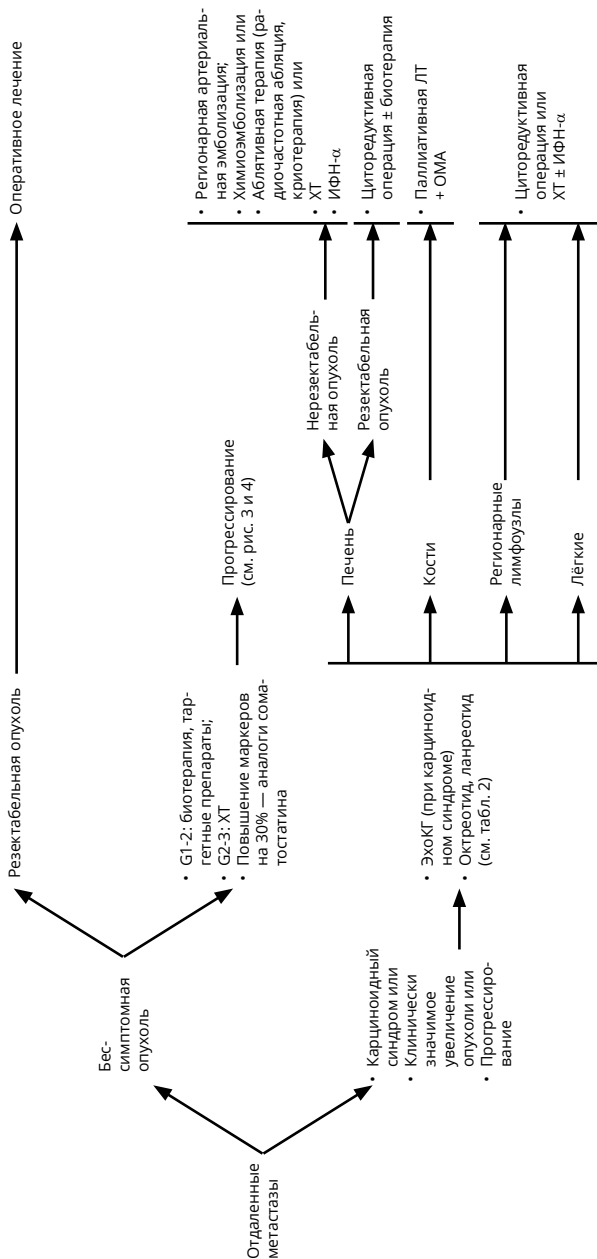
Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)
Аппендикс	G1-G2 <2 см	Резецированная	-	-	-	-	-	-
	G1-G2 >2 см	Резецированная/нерезецированная	3-6	XgA, 5-ГЛУК, серотонин	-	3-12	24	-
	G3		3		-	2-3	12-24	12-24
Ободочная кишка	G1-G2	Резецированная	6-12	XgA, 5-ГЛУК, серотонин	12-24 мес.	6-12	24	-
	G1-G2	Резидуальная/МТС	3-6		при наличии симптомов	3-6	12	-
	G3	Резецированная/нерезецированная	3	XgA		2-3	12-24	12-24
Прямая кишка	G1-G2, <1 см	Резецированная	12	XgA	при наличии симптомов	-	-	-
	G1-G2, 1-2 см				12 мес. или при наличии симптомов	3-12	12-24	-
	G1-G2, >2 см		3-12		6-12 мес. или при наличии симптомов	3-12	12-24	-
МТС из НПО	G1-G2	Резецированные МТС	3-6	XgA, 5-ГЛУК, серотонин	-	3-6	12	-
	G3		3		-	3	12	12-24

**Сокращения:** СРС — сканиграфия рецепторов к соматостатину, XgA — хромогранин А, 5-ГЛУК — 5-гаммаиндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКГ — адренорганотропный гормон, АДГ — антидиуретический гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоинтестинальный пептид, МТС — метастазы

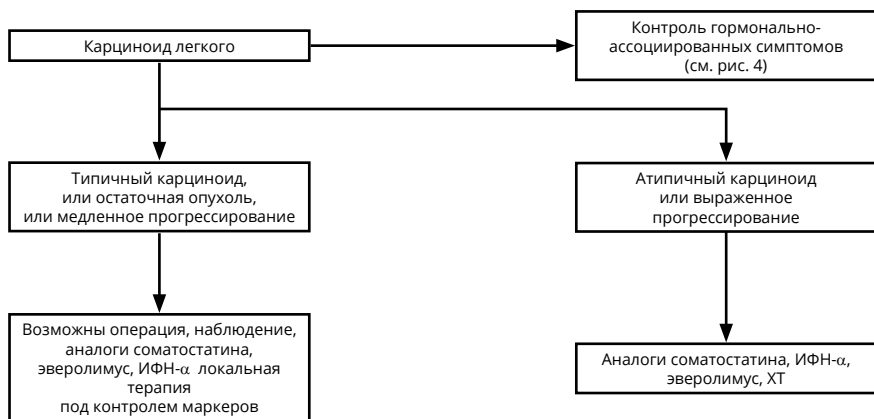


<sup>1</sup> ИГХ исследование: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза, кровь: хромогранин А, гистамин, АКТТ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, нейронспецифическая енолаза; моча: кортизол, 5-ГИУК

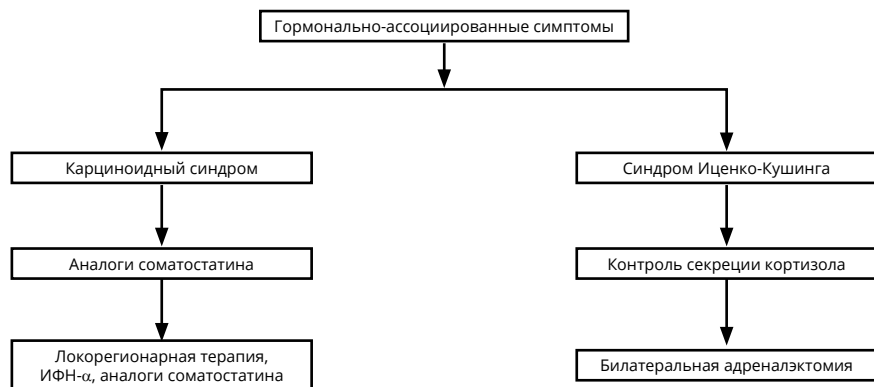
**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первичных нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса.



**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при метастатических и рецидивных нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса.



**Рисунок 3.** Рекомендуемый алгоритм лечения типичного и атипичного карциноидов лёгкого.



**Рисунок 4.** Рекомендуемый алгоритм контроля симптомов при типичном и атипичном карциноидах лёгкого.