

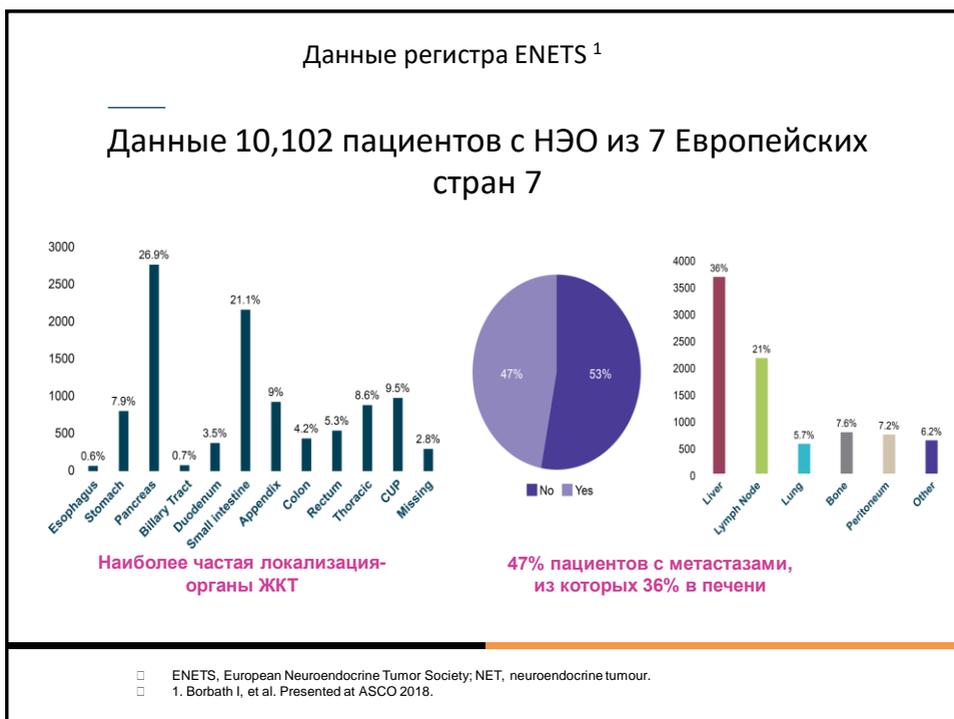
Лекарственная терапия НЭО в зависимости от степени злокачественности

Маркович Алла Анатольевна
к.м.н., ст. научный сотрудник отделения
научно консультативного ФГБУ НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина
01.11.2019

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

- НЭО - гетерогенная группа редких, медленно прогрессирующих опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток
- Биологические характеристики НЭО зависят от клеток предшественников, анатомической локализации и секреторной функции
- НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать биологически активные вещества (пептиды, гормоны, нейротрансмиттеры), либо быть нефункционирующими
- НЭО чаще не проявляются клинически до появления **метастазов** или **карциноидного синдрома**, что отдалает время постановки диагноза (в среднем до 9 лет)





Нейроэндокринные опухоли могут возникать в любых органах, где имеются эндокринные клетки ¹ :

•органах пищеварительного тракта (60,9%)

•легких (27,4%)

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, Modlin I.M. et al.. 2007)

•тимусе

•молочной железе

•щитовидной и паращитовидной железах

•почках

•яичниках

•простате

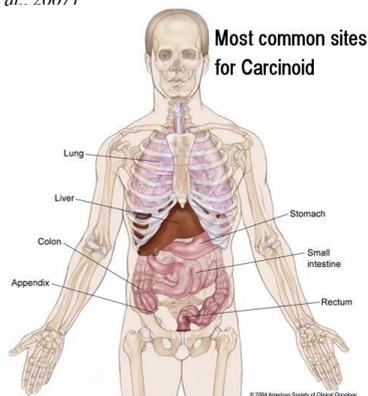
•коже

и других органах

88,3%

Прогностические факторы:

- Локализация первичной опухоли
- Стадия
- Распространенность
- Степень злокачественности (grade)
- Индекс пролиферации (Ki 67)
- Возраст больного
- Наличие карциноидного синдрома
- Общее состояние



Most common sites
for Carcinoid

1. Aaron I.V. Vnik et al, Neuroendocrine tumors. A comprehensive guide to diagnosis and management. Hand book, Inter Science Institute, 2012

Системный подход в диагностике НЭО





Этапы морфологической диагностики НЭН включают гистологическую и ИГХ-оценку новообразования, которая проводится с учетом клинической информации

SSTR 2A (UMB-1)

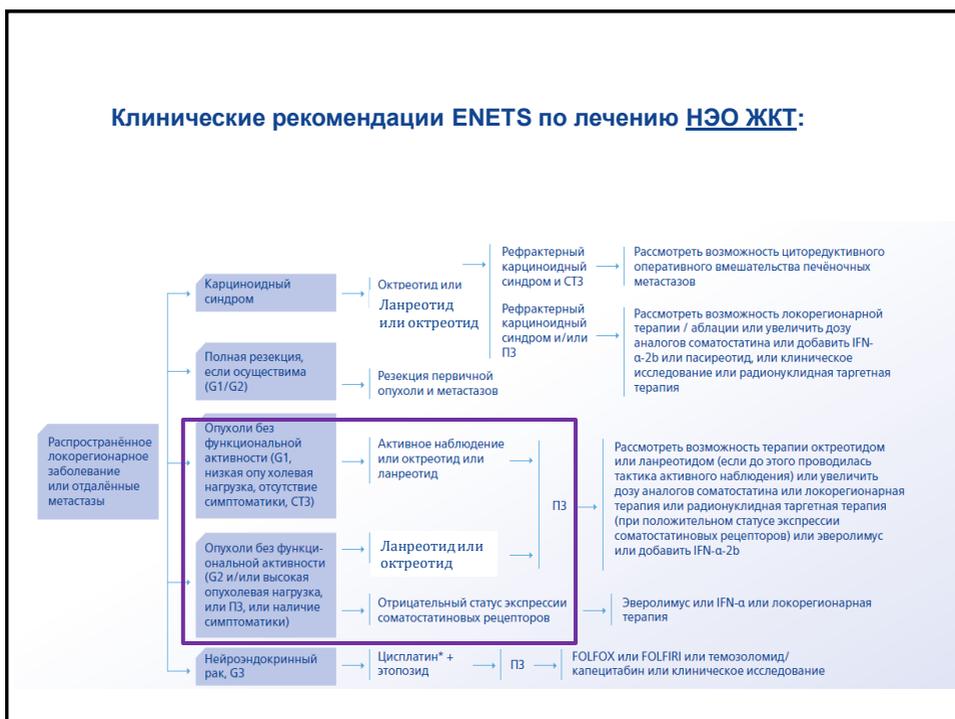
НЭО G3 ПЖ

Клеточный иммунофенотип	
<p>Обязательная окраска:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хромогранин А (Cg A) • Синаптофизин (Syn) • Ki-67 (MIB-1) • CD 56 • CK18 (CK8, CAM 5.2) • Транскрипционные факторы: TTF-1, CDX-2, PDX-1, PAX-8, ISL-1 	<p>Дополнительные тесты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецепторы соматостатина (SSTRs) SSTR-2A и SSTR-5 • Гормоны Инсулин Гастрин Серотонин • Сосудистые маркеры: CD34, D2-40

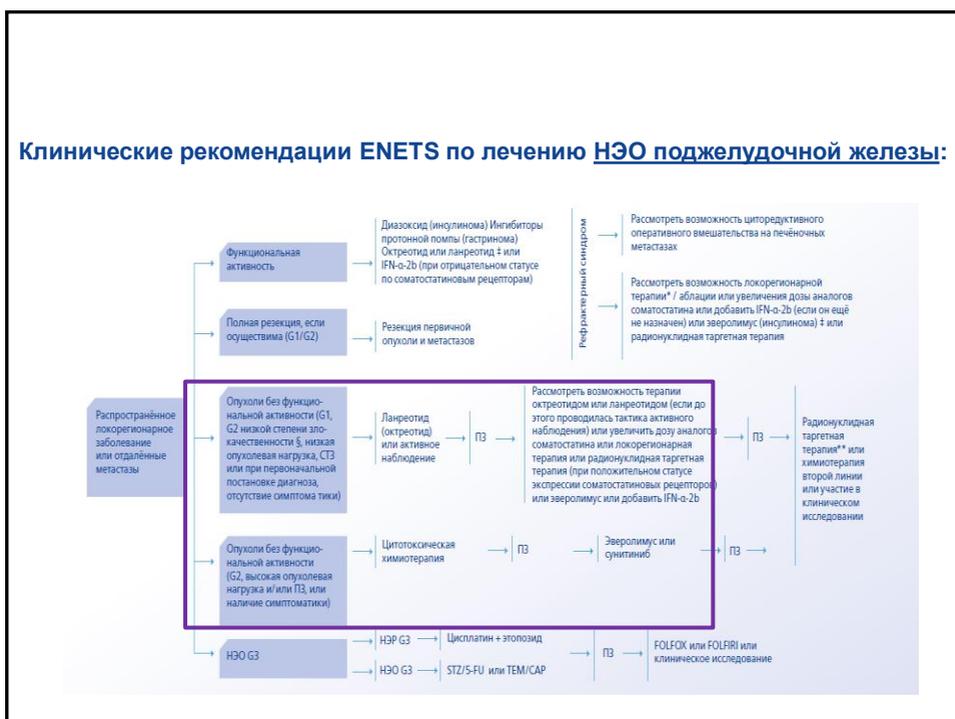
Zalatnai A, E, Galambos, Perjesi E. Importance of Immunohistochemical Detection of Somatostatin Receptors. Pathol Oncol Res. 2018.

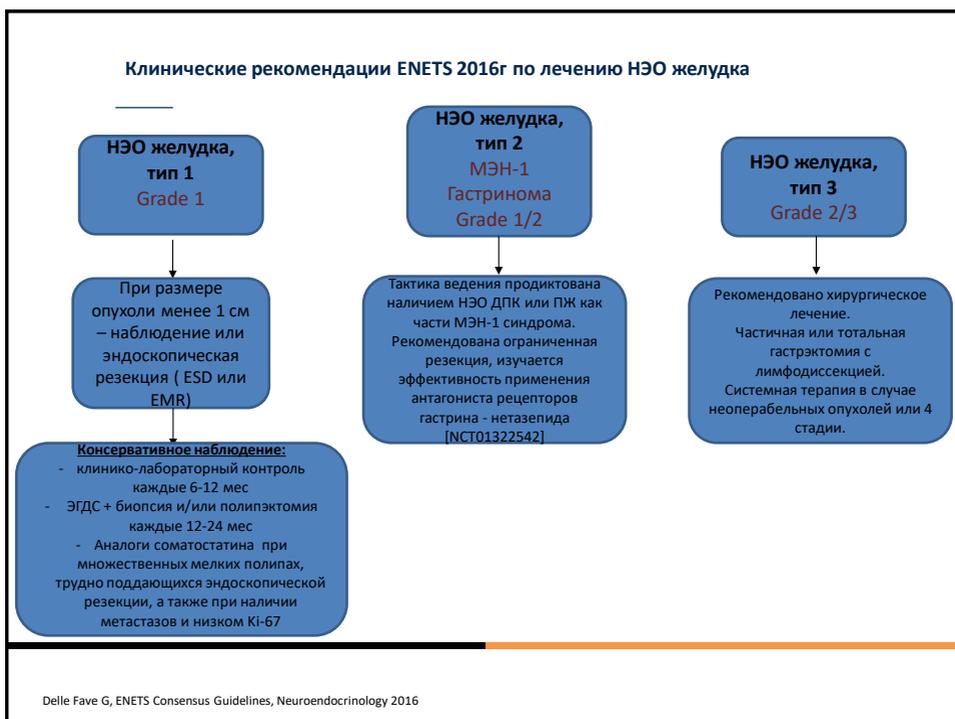
Делекторская В.В. **НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина**

Клинические рекомендации ENETS по лечению НЭО ЖКТ:



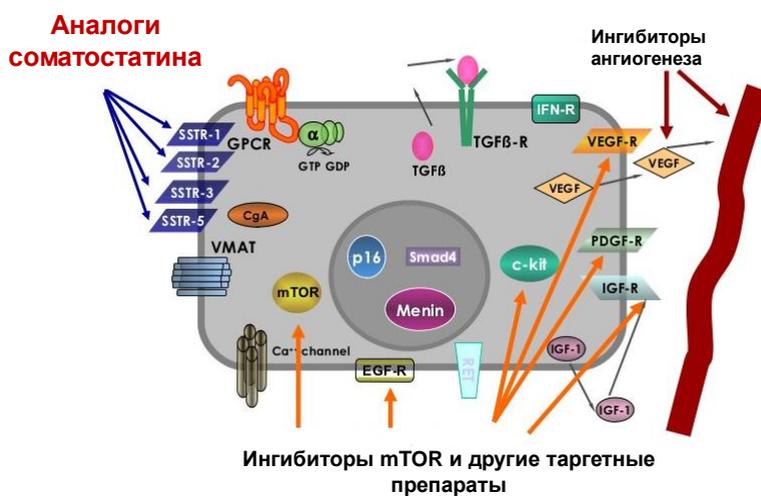
Клинические рекомендации ENETS по лечению НЭО поджелудочной железы:



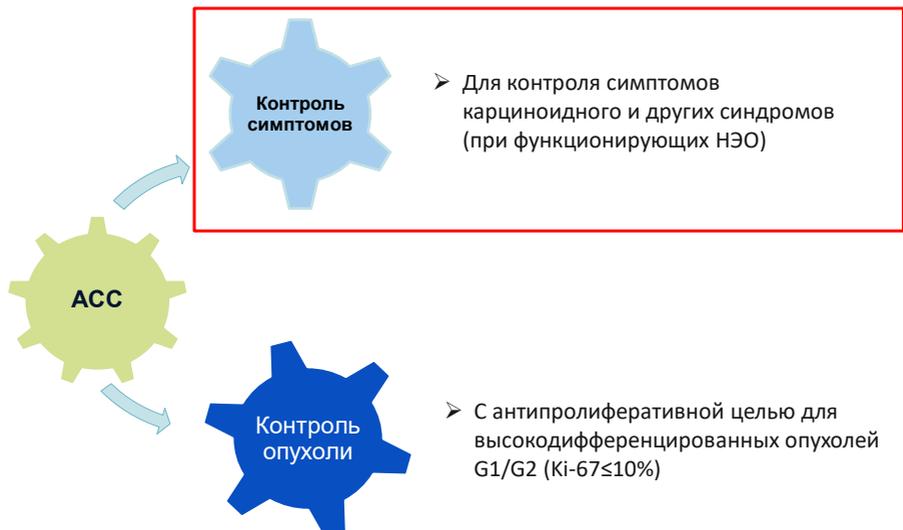


Высокодифференцированные НЭО G1-G2. Аналоги соматостатина

Молекулярные мишени в нейроэндокринных опухолях

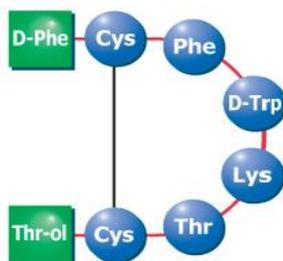


Аналоги соматостатина – основные системные препараты для лечения высокодифференцированных НЭО



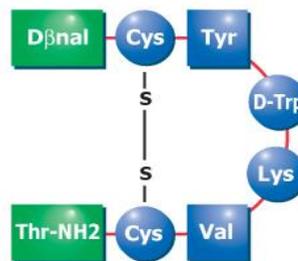
* По данным анализа инструкций для медицинского применения Октреотид Лонг, Октреотид Депо и Соматулин Аутожелъ от 15.03.2019г.

Аналоги соматостатина



Октреотид ацетат

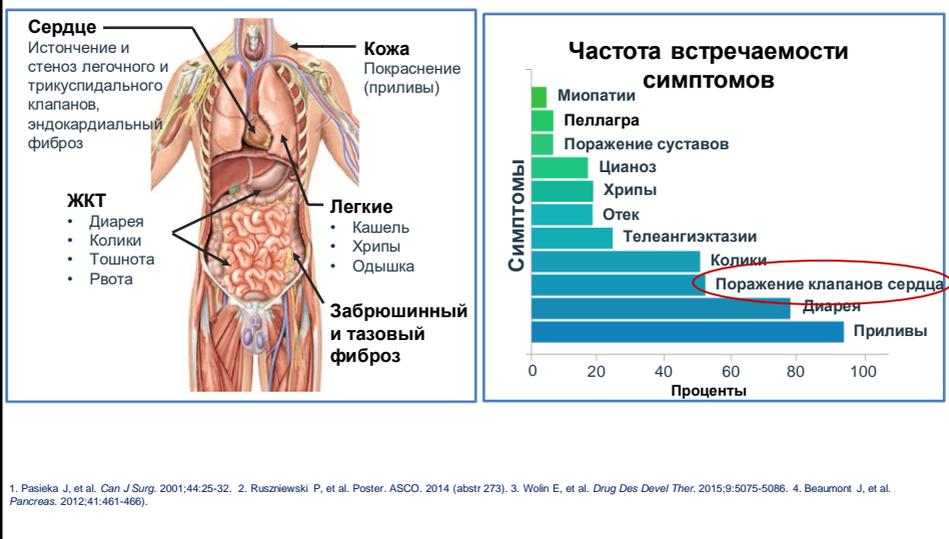
- Сандостатин, в том числе пролонгированная форма ЛАР - Новартис, Швейцария
- Октреотид, в том числе пролонгированные формы:
- ДЕПО – Фармсинтез, Россия
- ЛОНГ - Натива, Россия



Ланреотид

- Соматулин® Аутожелъ® (ланреотид) - Ипсен, Франция

Симптомы карциноидного синдрома



Что мы имеем сегодня?

Системная терапия аналогами соматостатина (АС)
для контроля карциноидного синдрома

- Аналоги соматостатина (АС) – первая линия терапии
- Октреотид и Ланреотид, являются эффективными лекарственными средствами для контроля карциноидного синдрома
- В случае рефрактерности:
 - увеличение дозы АС является опцией (даже если это не указано в инструкции):
 - уменьшение интервала введения (1 раз в 3 недели) для пролонгированных форм АС

Карциноидный синдром: клинические рекомендации



- Применение **аналогов соматостатина** снижает возникновение карциноидной болезни сердца на 20%

ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: follow-up and documentation» 2017.

Аналоги соматостатина – основные системные препараты для лечения НЭО



* По данным анализа инструкций для медицинского применения Октреотид Лонг, Октреотид Депо и Соматулин Аутожель от 02.11.2018г.





Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия АС: для контроля роста опухоли

- Консенсусным соглашением является назначение АС, когда имеется положительный рецепторный статус (SSTR), определенный по ИГХ или при помощи радионуклидных методов диагностики, для высокодифференцированных опухолей G1 или G2 (Ki <10%).
- Прямое действие - ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижения пролиферации опухолевых клеток.
- Непрямое действие - ингибирование секреции факторов роста: IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), TGF (трансформирующий фактор роста)
- Консенсусным соглашением является необходимость назначения АС сразу после установки диагноза в случае наличия метастазов в печени или метастатического поражения другой локализации
- Рекомендовано использовать АС при объеме поражения печени > 25%

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

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

Биотерапия

Аналоги соматостатина. Октреотид короткого действия вводится подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированный октреотид длительного действия (октреотид-депо; октреотид-лонг; сандостатин – LAR) вводится внутримышечно по 20–30 мг каждые 4 недели [2–4]. В случае прогрессирования на первоначальной дозе производится эскалация дозы до 40–60 мг. В плане эскалации дозового уровня возможно также сокращение интервала между введениями до 3 недель. Лицензионная дозировка пролонгированного октреотида по 10 мг не применяется самостоятельно, а существует только для эскалации рекомендуемой дозы.

Для ланреотида (Соматулин Аутожел), вводимого подкожно, рекомендуемая доза составляет 120 мг каждые 4 недели. При прогрессировании рекомендуется сокращение интервала между введениями ланреотида при сохранении той же дозы. При прогрессировании опухолевого процесса октреотид может быть заменен на ланреотид и наоборот. Также при непереносимости одного из препаратов может быть назначен другой (III, А; II, А) [5–8].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — Ia).

Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

3.3.1.2. НЭО (G2, Ki-67 3–20%)

Аналоги соматостатина

Октреотид короткого действия вводится подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированные препараты длительного действия — октреотид (депо, лонг LAR) 20–30 мг вводится внутримышечно или ланреотид (Соматулин Аутожел) 120 подкожно [2–4] каждые 4 недели; при прогрессировании возможно использовать более высокие дозы октреотида — 40 мг и выше. Дозировка 10 мг не применяется самостоятельно, а существует только для эскалации рекомендуемой дозы. Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг подкожно каждые 4 недели (III, А; II, А) [5–8], при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель. При прогрессировании опухолевого процесса или же при непереносимости октреотид может быть заменен на ланреотид и наоборот.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — Ia).



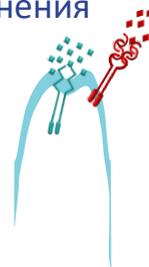
α-интерфероны

- ▶ **α-интерфероны** – вторая линия терапии для высокодифференцированных НЭО
- ▶ При функционирующих опухолях возможно применение **α-интерферонов** в комбинации с аналогами соматостатина
- ▶ **α-интерфероны** назначаются в случае отсутствия рецепторов соматостатина в опухоли
- ▶ Как антипролиферативный агент **α-интерфероны** назначаются в случае отсутствия других препаратов для системной терапии высокодифференцированных опухолей (в частности, для НЭО поджелудочной железы)

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

Высокодифференцированные НЭО G1-G2 Таргетная терапия

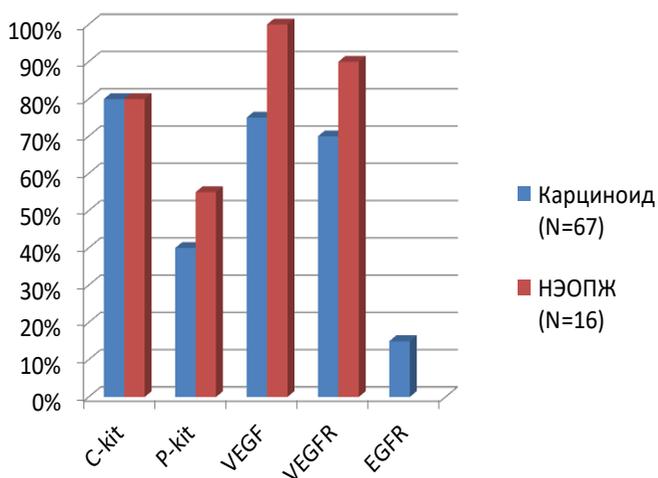
Обоснование комбинированного применения Эверолимуса и Октреотида-ЛАР



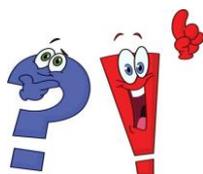
- mTOR – центральный регулятор роста, пролиферации, метаболизма, и ангиогенеза¹⁻³
- В НЭО выявлены генетические изменения, которые вызывают активацию mTOR-киназного пути^{2,3}
- Эверолимус ингибирует mTOR³
- Октреотид ингибирует IGF-1, который является активатором PI3K/АКТ/mTOR-киназного пути⁴
- В исследовании II фазы была показана активность комбинации Эверолимуса с октреотидом-ЛАР

1. O'Reilly T, McSheehy PM. *Transl Oncol.* 2010;3(2):65-79. 2. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. *J Clin Oncol.* 2009;27:2278-2287. 3. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. *Nat Rev Drug Disc.* 2006;5:671-688. 4. Susini C, Buscail L. *Ann Oncol.* 2006;17:1733-1742. 5. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:4311-4318.

Уровень экспрессии рецепторов с тирозинкиназной активностью в нейроэндокринных опухолях (иммуногистохимия)



Kulke MH, Chemotherapy Foundation Symposium XXVIII, November 9-13, 2010



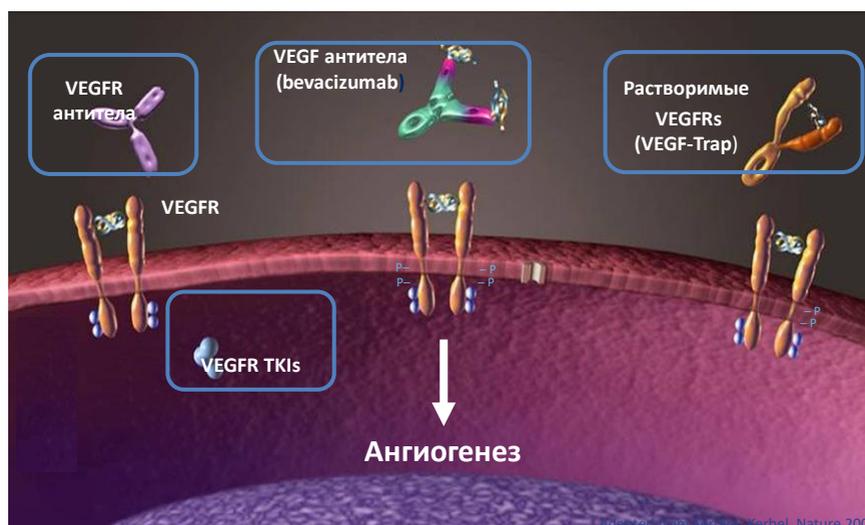
Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия Ингибиторы mTOR в терапии НЭО

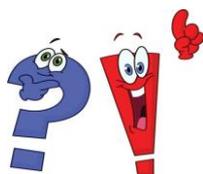
- Ингибитор mTOR эверолимус эффективен в терапии НЭО различных локализаций, включая НЭО поджелудочной железы, кишечника и легких
- Утвержден для лечения прогрессирующих нефункционирующих высокодифференцированных опухолей.
- Достижение объективного эффекта наблюдается редко, однако, достигнуто продление выживаемости без прогрессирования
- Влияние на общую выживаемость не доказано (данные RADIANT-4 неокончательные)
- Выбор тактики лечения зависит от клинических и морфологических характеристик, а также доступности препарата
- Недостаточно предиктивных маркеров для выбора терапии
- Применение эверолимуса ограничивается побочными эффектами и развитием первичной и вторичной резистентности

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

Антиангиогенная терапия

Мишени для НЭО: VEGFRs или VEGF лиганды





Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия Ингибиторы тирозинкиназ в терапии НЭО.

Сунитиниб
Сорафениб ? Пазопаниб?

- Получены данные, свидетельствующие о клинической эффективности и безопасности сунитиниба у пациентов с неоперабельными НЭО поджелудочной железы (*рандомизированное исследование A6181111*).
- При высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы сунитиниб увеличивает медиану безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо: 11.4 месяцев против 5.5 месяцев, ОР 0.418, $p=0.0001$
- увеличивает общую выживаемости по сравнению с плацебо. HR 0.409, $p=0.0204$
- статистически значимо увеличивает частоту объективного эффекта 9.3% vs. 0%, $p=0.0066$.
- Нежелательные явления в целом хорошо контролируются путем прекращения лечения, редукции дозы и симптоматической терапии
- Сорафениб и пазопаниб не показали достаточной эффективности для терапии НЭО

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

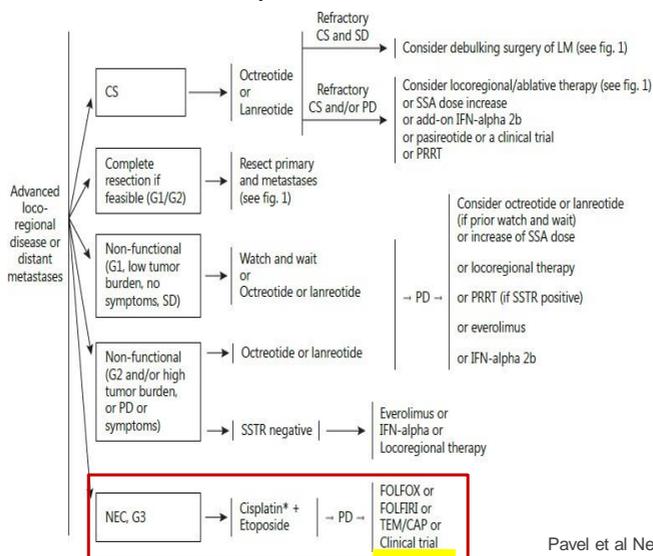
Моноклональные антитела Бевацизумаб (anti-VEGF) Результаты неконтролируемых исследований

	Опухоль	Пациенты	ЧОО (%)	БПВ (мес)	ОВ (мес)
Temozolomide + Bevacizumab	пНЭО карциноид	18	24		
Sorafenib+ Bevacizumab					
Oxaliplatin+ CAP Bevacizumab					
Temsirolimus Bevacizumab	+ пНЭО	56	41	13.2	32
STZ/5-FU Bevacizumab	+ пНЭО	34	56	23.7	NR; 88% at 24 mo.

В отсутствии контролируемых исследований остается неясным значение и место добавления Бевацизумаба

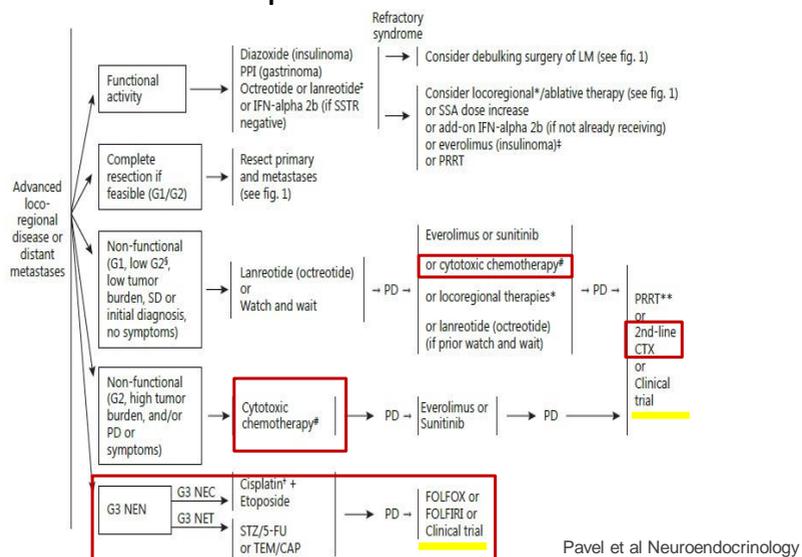
Химиотерапия НЭО

Место химиотерапии в лечении НЭО ЖКТ



Pavel et al Neuroendocrinology 2016;103:172–185

Место химиотерапии в лечении НЭО ПЖ



9th ENETS Postgraduate Course | 6
March 2019

Химиотерапия

Высокодифференцированные НЭО (G2) - классические режимы химиотерапии включают различные комбинации стрептозотоцина, доксорубицина и фторурацила.
Объективный эффект 35-69%

В России стрептозотин не зарегистрирован, изучается нитропроизводное Араноза

Рекомендуется в качестве химиотерапии I линии – Темозоломид в монотерапии, либо в сочетании - Темозоломид + капецитабин.

Объективный эффект до 60%

Исследуются схемы: оксалиплатин + капецитабин (XELOX)

оксалиплатин + гемцитабин (GEMOX)

темозоломид + иринотекан

доцетаксел + капецитабин

капецитабин ± бевацизумаб

Химиотерапия

- Низкодифференцированные опухоли НЭК G3 :
- I линия- цисплатин (карбоплатин) + этопозид
- II линия, применяются: доксорубицин, таксаны, карбоплатин, цисплатин, циклофосфан, винкрестин
- исследуются: темозоломид ± капецитабин ± бевацизумаб
- цисплатин + иринотекан,
- темозоломид + иринотекан
-

37

Система градации НЭН ПЖ и ЖКТ (WHO 2017/2019)

Категория НЭН	Индекс Ki67 %	Митотический индекс X10 HPF
Высокодифференцированные НЭН		
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G1	<3	<2
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G2	3 - 20	2 - 20
▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G3	> 20	> 20
Низкодифференцированные НЭН		
▪ Нейроэндокринный рак (НЭР), G3 - Мелкоклеточный тип - Крупноклеточный тип	> 20	> 20
Смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (MiNEN)		

15

Lloyd RV, Ourselin RV, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC; 2017

Все ли НЭО G3 отвечают на платиносодержащие режимы ПХТ?

- Исследование NORDIC : 305 пациентов с НЭК (Ki-67>20%, крупно – или мелкоклеточные)
 - Ответ варьировал в зависимости от Ki-67: лучше для более высокого Ki-67
 - Нет данных по морфологической дифференцировке (возможно включены НЭО G3)



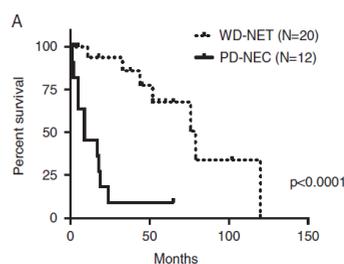
Ответ в соответствии с Ki-67

	PR/CR (%)	SD (%)	PD (%)	PFS (months) Median (95% CI)	OS (months) Median (95% CI)
All patients	31	33	36	4 (3.4–4.6)	11 (9.4–12.6)
Location of primary ^a					
Esophagus	44	11	45	3 (1.7–4.3)	14 (2.3–25.7)
Stomach	50	13	37	5 (3.7–6.3)	11 (7.1–14.9)
Pancreas	30	40	30	5 (3.8–6.2)	15 (10.3–19.7)
Colon	16	28	56	3 (2.1–3.9)	8 (6.0–9.9)
Rectum	23	53	24	4 (3.1–4.9)	10 (7.9–12.1)
CUP ^b	37	31	32	4 (2.8–5.2)	11 (8.4–13.6)
Other GI	37	38	25	7 (2.3–11.7)	15 (8.8–21.2)
Ki-67 ^c					
<55%	15	47	38	4 (3.2–4.8)	14 (10.7–17.3)
≥55%	42	24	34	4 (3.1–4.9)	10 (8.4–11.6)
Morphology ^d					
Small-cell	36	33	31	5 (4.0–6.0)	12 (10.5–13.5)
Non small-cell	28	34	38	4 (3.5–4.5)	11 (8.0–14.0)

Sorbye et al, Cancer 2014

Почему так важно разделить НЭО G3 и НЭК?

- Их **прогноз отличается** (лучше для НЭО G3)
 - 5-летняя выживаемость
 - 62% для НЭО G2,
 - 29% для НЭО G3,
 - 16% для НЭК*
- Их **ответ на лечение отличается** (более низкий уровень ответа на химиотерапию на основе платины для НЭО G3)
 - Пациенты НЭО с Ki-67 <55% имеют более низкий уровень ответа на препараты платины (цисплатин, карбоплатин)



-Are G3 ENETS NEN heterogeneous? Velayoudom-Cephise, ERC 2013

-Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal NEC (WHO G3): the NORDIC NEC study. Sorbye, Cancer 2014

-Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Heetfeld, ERC 2015

-The High-grade (WHO G3) PNET Category Is Morphologically and Biologically Heterogeneous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms, Basturk, Am J Surg Pathol 2015

- Well-diff NET with a morphologically apparent high grade component: a pathway distinct from poorly-diff NEC. Tang, Clin Cancer Res 2016.

- A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) WD-NET and PD-NEC of the Pancreas. Tang, Am J Surg Pathol 2016

- * WHO Classification of Endocrine Organs, WHO/IARC classification of tumours, 4th Edition, volume 10, 2017

Как отвечают G3 НЭО и НЭК на платиносодержащую терапию?

→ Ответ в соответствии с морфологией

Table 4 Efficacy of platinum-etoposide first-line chemotherapy according to differentiation of Grade 3 neuroendocrine neoplasms

	NET G3	NEC	P
Number of patients	12	113	
OR, n (%)	2 (17)	39 (35)	0.18
SD, n (%)	1 (8)	25 (22)	0.24
PD, n (%)	6 (50)	30 (27)	0.09
NA, n (%)	3 (25)	19 (17)	0.36
DCR (%)	3 (33%)	64 (68%)	0.036
Median PFS (95% CI), months	2.4 (1.1–3.8)	5.0 (4.0–6.1)	0.049
Median OS (95% CI), months	NR	16.4 (13.4–19.5)	0.003

OR, objective response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NA, not available; DCR, disease control rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; NR, not reached.

Ответ на платиносодержащую терапию тем хуже, чем ниже степень злокачественности НЭО, при низком Ki-67 <55%

Heetfeld et al, ERC 2015

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

Биотерапия: аналоги соматостатина пролонгированного действия и α -интерфероны (см. режимы) при высокодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов в дополнение к химиотерапии при наличии карциноидного синдрома и при положительном статусе рецепторов соматостатина 2A или 5 типов в опухоли.

Для лечения НЭО G3 с индексом пролиферации Ki-67 более 55% схемы лечения такие же, как при НЭР. См. таблицу.

3.3.2.1. Низкодифференцированные НЭР (НЭН NEC) G3

**Химиотерапия является первой линией
терапии НЭР**

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

Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

новое в лекарственной терапии НЭО

Телотристант – новый препарат для лечения рефрактерной диареи

Телотристант - пероральный ингибитор синтеза серотонина, предназначен для лечения карциноидного синдрома, который неудовлетворительно контролируется аналогами соматостатина

TELESTAR, фаза III, мультицентровое, двойное слепое исследование



1. Pavel M, et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172–85; 2. NCCN Guidelines® – Neuroendocrine Tumors – Version 3.2017, 13 June 17; 2. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23.

Телотристант

По результатам исследования TELESTAR, рекомендовано применение Телотристанта в дозе 250 мг по соотношению риск/польза для лечения рефрактерной диареи у взрослых в комбинации с аналогами соматостатина¹

Телотристант представлен в международных клинических руководствах, в том числе ENETS², NCCN³ and NANETS⁴

в России в настоящий момент не зарегистрирован

□ EMA, European Medicines Agency; ENETS, European Neuroendocrine Tumour Society; NANETS, North American Neuroendocrine Tumour Society; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

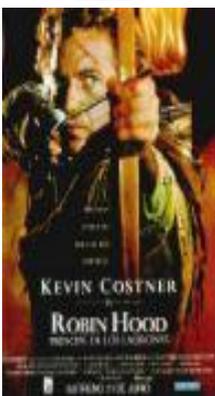
□ 1. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23; 2. Pavel M, et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172–85; 3. NCCN Guidelines® – Neuroendocrine Tumors – Version 3.2017, 13 June 17; 4. Strosberg JR, et al. *Pancreas*. 2017;46:707–14.

Новые ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ)

Рецептор	Препараты (МНН)	Механизм действия	Исследование
VEGFR FGFR PDGFR	Рамуцирумаб + ACC	VEGFR-2 антагонист	Фаза 2 при карциноиде
	Нинтедамид	VEGFR1-3, FGFR1-3 PDGFR α/β-ингибитор	Фаза 2 при карциноидах/НЭН
	Сулфатиниб	VEGFR1-3, FGFR1-ингибитор	Фаза 3 при НЭО ПЖ Фаза 3 при карциноидах
	Ленватиниб	VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, c-kit, PDGFRα	Фаза 2 при НЭО ПЖ/ЖКТ
	Кабозантиниб	VEGFR-2, c-Met ингибитор	Фаза 2 при НЭО ПЖ и карциноиде
	Зив Афлиберцепт	Связывание VEGF-A, VEGF-B и PLGF	Фаза 2 при карциноиде
	Акситиниб	VEGFR1-3, PDGFR	Фаза 2/3 при карциноиде

MUNICH 2018 ESMO congress

Пептидно-рецепторная радионуклидная терапия с ¹⁷⁷Lu-DOTATATE



Механизм действия



Меченый-излучателем АСС доставляет летальную дозу облучения в опухолевую клетку

SSR, somatostatin.
1. Mitra ES, et al. Nuclear Med and Mol Imaging Rev 2018;211:278-285.

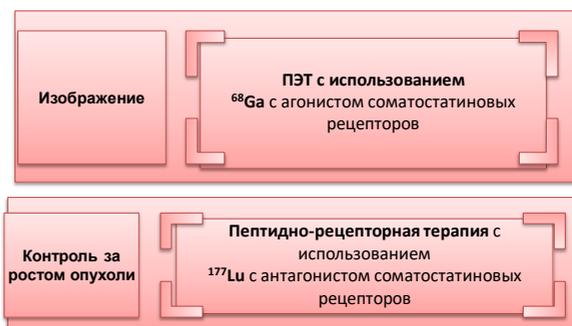
Тераностика (терапия+диагностика) - перспективное направление молекулярной медицины, сочетающее в себе диагностику и терапию, объединенные на основе одной технологии



Применяется один и тот же туморотропный агент (вектор), например, аналог соматостатина, который сначала метится диагностическим радионуклидом (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga) для оценки эффективности его включения в опухолевую ткань (диагностический этап), а затем его метят терапевтическим радионуклидом и получают радиофармпрепарат для радионуклидной терапии.

Тераностические пары:

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – $^{186,188}\text{Re}$
 $^{123}, ^{124}\text{I}$ – ^{131}I
 ^{111}In – ^{90}Y
 ^{68}Ga – ^{177}Lu



Основные проблемы диагностики и лечения НЭО в России - слайд 2014г

2014 г - Отсутствуют:

- алгоритмы и стандарты обследования и лечения больных с НЭО – **2019 г алгоритмы «RUSSCO», АОР, клин рекомендации МЗРФ**
- эпидемиологические исследования
- регистр НЭО – **регистр МОЛНЭО, морфологический регистр**
- специализированные биохимические лаборатории – **2019г биохим. лаб. НИИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, ИНВИТРО, КДМ и др**
- радиоизотопная диагностика с галлием - **2019г Санкт-Петербург, Екатеринбург ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA- октреотидом**

- Радионуклидная терапия
- Низкая осведомленность врачей
- Недостаточная квалификация специалистов-морфологов

После конференции «Опухоли эндокринных органов и окочитология» – достаточная!



