

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
25 июня 2026 г. № 77

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить:

клинический протокол «Диагностика и лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (взрослое население)» (прилагается);

клинический протокол «Диагностика и лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы (взрослое население)» (прилагается).

2. Главы 15–16, 42 клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60, исключить.

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

Минский городской
исполнительный комитет

Управление делами Президента
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
25.06.2026 № 77

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**«Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта (взрослое население)»**

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к оказанию медицинской помощи взрослому населению в амбулаторных и стационарных условиях с нейроэндокринными опухолями (далее, если не установлено иное, – НЭО) желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – С15 Злокачественное новообразование пищевода, С16 Злокачественное новообразование желудка, С17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника, С18 Злокачественное новообразование ободочной кишки, С18.1 Злокачественное новообразование червеобразного отростка, С20 Злокачественное новообразование прямой кишки, С24.1 Злокачественное новообразование ампулы Фатерова сосочка, С25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы.

Наряду с шифрами МКБ-10 в настоящем клиническом протоколе для кодирования НЭО ЖКТ используются коды Международной классификации онкологических заболеваний (далее – ICD-O) – системы кодирования новообразований по топографии (месту расположения) и морфологии (типу ткани). Пятизначный морфологический код по ICD-O описывает гистологический тип новообразования и его биологические свойства (степень злокачественности).

2. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», а также следующие термины и их определения:

линия противоопухолевой лекарственной терапии – это последовательность курсов системного лекарственного лечения одним лекарственным препаратом (далее – ЛП) или комбинированным режимом, включающим несколько ЛП, проводимых пациенту

по поводу злокачественного новообразования в фиксированном количестве курсов или до прогрессирования заболевания, или развития неприемлемой токсичности; назначение нового режима системной лекарственной терапии в связи с прогрессированием заболевания (рецидивом, рефрактерностью) или развитием неприемлемой токсичности расценивается как следующая линия терапии;

опухоль (новообразование) – патологическое образование, возникающее вследствие нарушения механизмов контроля деления, роста и дифференцировки клеток;

рак – злокачественное новообразование из эпителиальных тканей;

резектабельность – техническая возможность полного удаления злокачественного новообразования с учетом его распространенности и других характеристик;

таргетная терапия – вид медикаментозного лечения злокачественных новообразований, подразумевающее блокирование роста клеток злокачественного новообразования с помощью медицинских вмешательств в механизм действия целевых (таргетных) молекул, необходимых для канцерогенеза и роста злокачественного новообразования;

ECOG* – (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) – это система оценки общего функционального состояния пациента в баллах. Оценка проводится по 6 баллам – от 0 (полностью активен) до 5 (смерть). Баллы ≥ 3 свидетельствуют о выраженном снижении функционального статуса.

* ECOG может использоваться вместе со шкалой Карновского (далее – KPS), где функциональный статус выражается в процентах. Ориентировочная взаимосвязь между шкалами выглядит следующим образом:

ECOG 0 → KPS 90–100 %;

ECOG 1 → KPS 70–80 %;

ECOG 2 → KPS 50–60 %;

ECOG 3 → KPS 30–40 %.

3. Для классификации злокачественных новообразований используется система TNM (Т – лат. tumor – опухоль, N – лат. nodus – узел, М – лат. metastasis – метастазы).

TNM – клиническая классификация, используемая для описания анатомической распространенности заболевания, которая основывается на результатах обследования пациента до лечения и оценке всех трех компонентов.

pTNM – патогистологическая классификация, основанная на данных обследования пациента до лечения, дополненных или измененных в результате оперативного вмешательства и морфологического исследования.

4. Первичная медицинская помощь пациентам с НЭО ЖКТ оказывается в районных (городских) организациях здравоохранения; специализированная медицинская помощь – в районных, областных (городских), республиканских организациях здравоохранения; высокотехнологичная медицинская помощь – в областных (городских) и республиканских организациях здравоохранения.

5. Первичную диагностику НЭО ЖКТ у пациентов в амбулаторных и стационарных условиях осуществляют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи-хирурги, врачи-гастроэнтерологи.

6. После верификации диагноза НЭО ЖКТ врачи-специалисты направляют пациента на консультацию к врачу-онкологу для дальнейшего лечения.

7. Для лечения пациентов с НЭО ЖКТ применяются схемы медикаментозного лечения заболеваний, включающие основные фармакотерапевтические группы ЛП.

ЛП и медицинские изделия назначаются и применяются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) и общей характеристикой ЛП (далее – ОХЛП), настоящим клиническим протоколом с учетом всех индивидуальных особенностей пациента (медицинских противопоказаний, аллергологического и фармакологического анамнезов).

На основании заключения врачебного консилиума допускается включение в схему лечения ЛП по медицинским показаниям или в режиме дозирования, не установленном

инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и ОХЛП, с дополнительным обоснованием и указанием особых условий назначения, способа применения, дозы, длительности и кратности приема (off-label).

8. В каждой конкретной ситуации в интересах пациента при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости и (или) чувствительности) по решению врачебного консилиума объем диагностики и лечения может быть расширен с использованием других методов, не включенных в настоящий клинический протокол.

ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ НЭО ЖКТ

9. К НЭО ЖКТ относятся гастроинтестинальные новообразования желудка, тонкой кишки, аппендикса, ободочной, прямой кишки и поджелудочной железы (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома, редкая эндокринная опухоль, которая вырабатывает избыточное количество вазоактивного интестинального пептида – ВИПома), которые делятся на функционирующие и нефункционирующие по способности секретировать специфические гормоны и биогенные амины.

Согласно унифицированной классификации, все нейроэндокринные новообразования обозначены термином нейроэндокринные неоплазии (далее – НЭН), который объединяет высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированные нейроэндокринные раки или карциномы (далее – НЭР или НЭК).

10. НЭО ЖКТ и поджелудочной железы относятся к высокодифференцированным НЭН и могут иметь три степени злокачественности: G1, G2, G3. Группа G3 объединяет высокодифференцированные НЭО высокой степени злокачественности, демонстрирующие повышенную пролиферативную активность.

НЭР ЖКТ и поджелудочной железы относится к низкодифференцированным НЭН высокой степени злокачественности и подразделяется на мелкоклеточный и крупноклеточный НЭР.

Также выделяется группа смешанных нейроэндокринных-не-нейроэндокринных неоплазий (далее – MiNEN).

Классификация НЭН гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.) представлена в приложении 1.

Морфологическая классификация НЭО ЖКТ (ВОЗ, 2019, 5-е издание) представлена в приложении 2.

Классификация нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей (далее – ГЭП-НЭО) согласно локализации и гормональной активности представлена в приложении 3.

11. TNM классификация для НЭО желудка:

T* – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу или ≤ 1 см;

T2 – опухоль прорастает мышечный слой или > 1 см;

T3 – опухоль прорастает субсерозу без прорастания висцеральной брюшины;

T4 – опухоль прорастает серозу или врастает в соседние органы;

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение регионарных лимфатических узлов;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в печени;
M1b – внепеченочные метастазы;
M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

* Для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях.

12. Группировка по стадиям НЭО желудка:

стадия 1 – T1N0M0;

стадия 2 – T2-3N0M0;

стадия 3 – T4N0M0, T любая N1M0;

стадия 4 – T любая N1M0, T любая N любая M1.

13. TNM классификация для НЭО двенадцатиперстной кишки/Фатерова соска:

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу и ≤ 1 см (опухоль двенадцатиперстной кишки);

T1 – опухоль $\leq 1,0$ см и ограничена сфинктером Одди (опухоль Фатерова сосочка);

T2 – опухоль прорастает мышечный слой или > 1 см (для двенадцатиперстной кишки);

T2 – опухоль прорастает подслизистый или мышечный слой двенадцатиперстной кишки или > 1 см (для Фатерова сосочка);

T3 – опухоль прорастает поджелудочную железу или перипанкреатическую жировую ткань;

T4 – опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы;

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение регионарных лимфатических узлов;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в печени;

M1b – внепеченочные метастазы;

M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

14. Группировка по стадиям НЭО двенадцатиперстной кишки/Фатерова сосочка:

стадия 1 – T1N0M0;

стадия 2 – T2-3N0M0;

стадия 3 – T4N0M0, T любая N1M0, T любая N1M0;

стадия 4 – T любая N любая M1.

15. TNM классификация* НЭО поджелудочной железы:

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой и менее 2 см;

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой и размером 2–4 см;

T3 – опухоль ограничена поджелудочной железой и более 4 см, или инвазия двенадцатиперстной кишки или желчных протоков;

T4 – инвазия опухоли в соседние органы (желудок, селезенка, ободочная кишка, надпочечник) или стенки сосудов (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия);

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение регионарных лимфатических узлов;

М – отдаленные метастазы:
M0 – нет отдаленных метастазов;
M1 – есть отдаленные метастазы;
M1a – метастазы в печени;
M1b – внепеченочные метастазы;
M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

* Классификация применима к высокодифференцированным функционирующим и нефункционирующим НЭО поджелудочной железы. Низкодифференцированные НЭР исключаются и должны классифицироваться в соответствии с критериями классификации карцином поджелудочной железы.

16. Группировка по стадиям НЭО поджелудочной железы:

стадия 1 – T1N0M0;
стадия 2 – T2-3N0M0;
стадия 3 – T4N0M0, T любая N1 M0, T любая N1 M0;
стадия 4 – T любая N любая M1.

17. TNM классификация для НЭО тонкой кишки:

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу, или ≤ 1 см;

T2 – опухоль прорастает мышечный слой и более 1 см;

T3 – опухоль прорастает субсерозу;

T4 – опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы;

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение регионарных лимфатических узлов (менее 12 лимфатических узлов);

N2 – большие метастазы в мезентериальных лимфатических узлах ($\geq 2,0$ см) или поражение ≥ 12 мезентериальных лимфатических узлов;

М – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в печени;

M1b – внепеченочные метастазы;

M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

18. Группировка по стадиям НЭО тонкой кишки:

стадия 1 – T1N0M0;

стадия 2 – T2-3N0M0;

стадия 3 – T4N0M0, T любая N1-2M0, T любая N1-2 M0;

стадия 4 – T любая N любая M1.

19. TNM классификация для НЭО червеобразного отростка (C18.1):

T* – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но более или равна 4 см, или распространяется на слепую кишку;

T3 – опухоль > 4 см и распространяется на субсерозу или брыжейку аппендикса;

T4 – опухоль прорастает брюшину или в соседние структуры и органы (скелетные мышцы, стенка живота и иные, за исключением случаев интрамурального распространения на прилежащие отделы толстой кишки);

N – регионарные лимфатические узлы:

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;
N1 – поражение региональных лимфатических узлов;
M – отдаленные метастазы:
M0 – нет отдаленных метастазов;
M1 – есть отдаленные метастазы;
M1a – метастазы в печени;
M1b – внепеченочные метастазы;
M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

* Для любой T добавляется символ (m) при множественных опухолях.

a – низкодифференцированные НЭР, смешанные аденонейроэндокринные карциномы и бокаловидноклеточная аденокарцинома исключаются и должны классифицироваться в соответствии с критериями классификации карцином;

b – опухоль, которая макроскопически сращена с другими органами или структурами, классифицируется как T4. Однако, если микроскопически в сращенных структурах опухоль не обнаружена, опухоль следует классифицировать как pT1–3 в зависимости от клинической ситуации.

20. Группировка по стадиям НЭО аппендикса:

стадия 1 – T1N0M0;

стадия 2 – T2-3N0M0;

стадия 3 – T4N0M0, T любая N1 M0, T любая N1 M0;

стадия 4 – T любая N любая M1.

21. TNM классификация для НЭО толстой (ободочной и прямой) кишки:

T – первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу и $\leq 2,0$ см;

T1a – < 1 см;

T1b – 1–2 см;

T2 – опухоль прорастает мышечный слой или > 2 см с прорастанием слизистой или подслизистой основы;

T3 – опухоль > 2 см, прорастает субсерозу;

T4 – опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние структуры и органы;

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – поражение региональных лимфатических узлов;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – есть отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в печени;

M1b – внепеченочные метастазы;

M1c – метастазы в печени и внепеченочные.

22. Группировка по стадиям НЭО толстой (ободочной и прямой) кишки:

стадия 1 – T1N0M0;

стадия 2 – T2-3N0M0;

стадия 3a – T4N0M0;

стадия 3b – T любая N1 M0;

стадия 4 – T любая N любая M1.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА НЭО ЖКТ

23. Обязательные диагностические исследования в амбулаторных и стационарных условиях:

23.1. клинические методы исследования:

сбор жалоб и анамнеза с указанием на наличие симптомов карциноидного синдрома;

симптомы карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития представлены в приложении 4;

медицинский осмотр;

23.2. лабораторные методы исследования:

определение группы крови по системе АВ0, определение RhD-принадлежности;

определение антиэритроцитарных антител;

исследование крови на сифилис (ИФА);

общий анализ крови;

биохимическое исследование крови: общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, аспаратаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ), щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза и электролиты – К, Na, Ca, Cl;

коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновое время (далее – ПВ), тромбиновое время (далее – ТВ), фибриноген;

общий анализ мочи;

23.3. инструментальные методы исследования:

УЗИ вен нижних конечностей;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства;

электрокардиография;

исследование функции внешнего дыхания;

холтеровское мониторирование;

мультиспиральная компьютерная томография (далее – КТ) с ангиоконтрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства (динамическое трехфазное исследование) без перорального контрастирования рентгеноконтрастными йодсодержащими веществами;

магнитно-резонансная томография (далее – МРТ) брюшной полости (с или без исследования органов малого таза) с внутривенным контрастированием (далее – МРТА), включая диффузионно-взвешенные изображения.

МРТА показана в клинических ситуациях при:

проведении дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых поражений;

размерах злокачественного новообразования < 1 см;

изоинтенсивных вариантах злокачественного новообразования и невозможности точно определить этиологию очаговых поражений печени по данным КТА;

спиральная КТ органов грудной клетки (рентгенография органов грудной клетки).

24. Дополнительные диагностические исследования (по медицинским показаниям):

24.1. в амбулаторных и стационарных условиях:

биохимический анализ крови:

определение хромогранина А, панкреатического полипептида (при НЭО поджелудочной железы, ЖКТ и метастазах НЭО невыявленной первичной локализации);

определение гастрина, инсулина + С-пептида, соматостатина, кальцитонина, адренокортикотропного гормона, кортизола, паратиреоидного гормона;

при карциноидном синдроме – определение Pro-BNP (N-концевого мозгового натрийуретического пропептида), 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче;

рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки;

эзофагогастродуоденоскопия;

фиброколоноскопия;

эндоскопическое УЗИ. Выполнение эндоскопического УЗИ с биопсией или без показано в качестве дополнительной опции к КТА с целью уточнения локо-регионарного стадирования;

КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и (или) МРТ с внутривенным контрастным усилением;

рентгенография и (или) КТ органов грудной клетки;
МРТ головного мозга;
позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (для визуализации небольших метастатических отсеков и применяется при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования);
сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ Тс 99m-тектротидом (для G1, G2);
диагностические торакоскопия и лапароскопия;
морфологическая верификация опухоли, в том числе определение числа митозов в полях зрения, иммуногистохимическое определение в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki67;
медико-генетическое консультирование (для оценки риска развития наследственных синдромов (синдромы множественной НЭН 1 и 2 типов, синдром Гиппеля–Линдау и иные));
повторная биопсия (в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования для определения степени злокачественности);
24.2. в стационарных условиях:
лапароскопическое исследование. Показано для исключения диссеминации злокачественного новообразования по брюшине у пациентов, которые соответствуют любому из следующих критериев:
асцит с минимальным количеством выпота;
аспирационная биопсия под контролем эндоскопического УЗИ;
остеосцинтиграфия (при подозрении на метастатическое поражение костей скелета).

ГЛАВА 4

ЛЕЧЕНИЕ НЭО ЖКТ

25. Общие принципы лечения НЭО ЖКТ:

25.1. единственным методом радикального лечения пациентов с локализованной формой НЭО является хирургический. Главным условием является оперативное вмешательство R0;

25.2. при НЭО аппендикса размером до 2,0 см включительно и не прорастающей серозу выполняется аппендэктомия. При опухоли большего размера, поражении регионарных лимфатических узлов или нерадикальной резекции (R 1–2) выполняется правосторонняя гемиколэктомия;

25.3. при НЭО прямой кишки вариантами оперативного вмешательства являются: эндоскопическая полипэктомия, трансанальное удаление, резекция или экстирпация прямой кишки.

При опухолях до 2,0 см и в пределах слизистой предпочтительнее эндоскопическое или трансанальное удаление.

При опухолях более 2 см, поражении регионарных лимфатических узлов, T2–T4 показано выполнение резекции прямой кишки;

25.4. при НЭО желудка виды оперативного вмешательства зависят от типа опухолей (3 типа НЭО желудка в зависимости от уровня гастрина):

при 1-м типе (высокий уровень гастрина, атрофический гастрит, высокий уровень рН) выполняется эндоскопическое удаление опухоли с эндоскопическим контролем через один год. При рецидиве заболевания и (или) появлении новых злокачественных новообразований выполняется антрумэктомия;

при 2-м типе (отсутствие атрофического гастрита, низкий уровень рН) удаляется гастринома, рассматривается вопрос об эндоскопическом удалении опухоли. При нерезектабельной опухоли проводится терапия аналогами соматостатина, большими дозами ингибиторов протонной помпы;

при 3-ем типе (нормальный уровень гастрина) выполняется радикальное оперативное вмешательство с лимфодиссекцией. При отсутствии поражения

региональных лимфатических узлов по данным эндоскопического УЗИ выполняется ограниченная (секторальная) резекция желудка.

При нефункционирующих НЭО двенадцатиперстной кишки используется эндоскопическое трансдуоденальное удаление опухоли с лимфодиссекцией или пилорoduоденальная резекция (далее – ПДР).

При гастриноме выполняется трансдуоденальное удаление опухоли с лимфодиссекцией или ПДР.

При нефункционирующих НЭО поджелудочной железы G1–2 размерами до 2 см выполняется энуклеация или резекция опухоли с или без лимфодиссекции в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов.

В случаях обнаружения опухолей с низкой степенью злокачественности осуществляется медицинское наблюдение за пациентом с учетом хирургического риска, локализации опухоли и коморбидного статуса пациента.

При нефункционирующих НЭО поджелудочной железы G1–2 размерами более 2 см, инвазивном росте, поражении регионарных лимфатических узлов выполняются панкреатoduоденальная резекция, дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и лимфодиссекцией.

При инсулиноме поджелудочной железы проводится терапия нормализации гомеостаза и оперативное вмешательство в зависимости от локализации опухоли (ПДР или дистальная резекция поджелудочной железы, энуклеация опухоли).

При глюкагономе, ВИПоме поджелудочной железы проводится терапия нормализации гомеостаза и оперативное вмешательство в зависимости от локализации опухоли (ПДР или дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и лимфодиссекцией).

При гастриноме назначается терапия большими дозами ингибиторов протонной помпы и (или) аналогами соматостатина, эндоскопическое или трансдуоденальное удаление опухоли с интраоперационной ревизией и перидуоденальной лимфодиссекцией. При глубокой инвазии (поражении Вирсунгова протока) выполняется ПДР.

Адьювантная терапия после радикального оперативного вмешательства при локальном поражении не применяется.

26. При наличии отдаленных метастазов и (или) нерезектабельной опухоли используется максимальная циторедукция.

27. В качестве паллиативных вмешательств при НЭО ЖКТ используются:

химиоэмболизация печеночной артерии;

аблационные методики (радиочастотная абляция, микроволновая абляция);
лучевая терапия.

28. Принципы лекарственной терапии НЭО/НЭР базируются на оценке общего статуса пациента, степени дифференцировки опухоли, ее гистологической структуры и функциональной активности (карциноидный синдром), а также ее распространенности.

Системная противоопухолевая терапия высокодифференцированных НЭО G1/2 применяется в случаях отсутствия возможности применения локальных методов лечения.

У пациентов с неоперабельными НЭО поджелудочной железы, ЖКТ в первой линии противоопухолевой лекарственной терапии применяют аналог соматостатина пролонгированного действия – октреотид. Терапия первой линии противоопухолевой лекарственной терапии начинается с октреотида короткого действия в течение 2-х недель. При отсутствии побочных эффектов в последующем осуществляется переход на пролонгированную форму октреотида. Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Во второй линии противоопухолевой лекарственной терапии по решению врачебного консилиума применяется таргетная терапия эверолимусом в сочетании с пролонгированным октреотидом.

При нерезектабельных высокодифференцированных НЭО G3 выбор терапии осуществляется на основании признаков агрессивности опухолевого процесса (уровень Ki67 ≥ 55 %, быстрый темп роста опухолевых образований). При наличии признаков

агрессивного течения или наличия массивного опухолевого поражения лечение у таких пациентов начинается с химиотерапии, при стабилизации процесса – переход к биотерапии.

Лекарственная терапия высокодифференцированных НЭО представлена в приложении 5.

29. Основным методом лечения низкодифференцированных НЭР поджелудочной железы, ЖКТ является химиотерапия.

После выполнения радикального оперативного вмешательства по поводу НЭР поджелудочной железы, ЖКТ по решению врачебного консилиума рассматривается вопрос о проведении адъювантной системной терапии.

У пациентов с местнораспространенными стадиями НЭР G3 при невозможности выполнения радикального хирургического лечения решением врачебного консилиума назначается химиолучевое лечение.

При первично-диссеминированном процессе показано назначение системной химиотерапии.

Основные схемы лечения НЭР G3 представлены в приложении 6.

ГЛАВА 5

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЭО ЖКТ

30. Медицинское наблюдение пациентов с НЭО ЖКТ после завершения противоопухолевого лечения осуществляется врачом-онкологом в организациях здравоохранения онкологического профиля с участием при необходимости врачей-специалистов.

31. Кратность медицинского наблюдения пациентов с НЭО ЖКТ:

1-й год – 1 раз в 3 месяца;

2-й год – 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно 1 раз в год.

32. Обязательные диагностические исследования в период медицинского наблюдения пациентов с НЭО ЖКТ:

медицинский осмотр;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, электролиты – К, Na, Cl, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза;

коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген;

УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

рентгенологическое исследование легких;

электрокардиография;

пальцевое исследование прямой кишки.

33. Дополнительные диагностические исследования в период медицинского наблюдения пациентов с НЭО ЖКТ (по медицинским показаниям):

фиброколоноскопия;

фиброгастродуоденоскопия;

коагулограмма: Д-димеры, международное нормализованное отношение;

КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза с контрастным усилением, КТА;

МРТ;

18F-ФДГ-ПЭТ/КТ, совмещенная с КТ;

сцинтиграфия костей скелета;

лапароскопия.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

КЛАССИФИКАЦИЯ

НЭН* гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.)

НЭН	Степень дифференцировки	Степень злокачественности	Митозы/ 2 мм ²	Индекс Ki 67, %
НЭО G1	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО G2	Высокодифференцированные	Промежуточная	2–20	3–20
НЭО G3	Высокодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР, мелкоклеточный тип	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР, крупноклеточный тип	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
MiNEN	Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

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

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

Морфологическая классификация НЭО ЖКТ (ВОЗ, 2019, 5-е издание)

№ п/п	Вид НЭО ЖКТ	Код МКБ-О
1	НЭО	8240/3
2	NOS*	
3	НЭО G1	8240/3
4	НЭО G2	8249/3
5	НЭО G3	8249/3
6	НЭР	8246/3
7	NOS	
8	Крупноклеточный НЭР	8013/3
9	Мелкоклеточный НЭР	8041/3
10	MINEN	8154/3

* NOS (not otherwise specified) – не указано иное.

Приложение 3
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

КЛАССИФИКАЦИЯ

ГЭП-НЭО согласно локализации и гормональной активности

Нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды)	Эндокринные опухоли поджелудочной железы	Секреция гормонов и биогенных аминов, наличие синдромов
с карциноидным синдромом	гормонально неактивные	
без карциноидного синдрома	гормонально активные:	
	гастроиннома	повышенная секреция гастрина, синдром Золингера-Эллисона
	инсулинома	повышенная секреция инсулина, гипогликемический синдром
	глюкагонома	повышенная секреция глюкагона, глюкагономный синдром
	вилома	повышенная секреция вазоактивного интестинального пептида
	WDHA-синдром	водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия
	ППома	повышенная секреция панкреатического пептида, относится к неактивным ЭОПЖ
	соматостатинома	повышенная секреция соматостатина
	КРГОма	повышенная секреция кортикотропного релизинг гормона
	кальцитониннома	повышенная секреция кальцитонина
	РГГРома	повышенная секреция релизинг гормона гормона роста
	кальцитониннома	повышенная секреция кальцитонина
	нейротензиннома	повышенная секреция нейротензина
	АКТГОма	повышенная секреция АКТГ
	РФГРома	повышенная секреция релизинг фактора гормона роста паратиреоидоподобная пептидная опухоль

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

Симптомы карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития

Орган	Симптомы	Частота, %	Предполагаемый медиатор
Кожа	Яркий румянец (прилив)	85	Кинины и иные
	Телангиоэктазии	25	
	Цианоз	18	
	Пеллагра (розеолезная сыпь)	7	
ЖКТ	Диарея и спазматические боли	75–85	Серотонин
Сердечно-сосудистая система	Поражение клапанов:		Неизвестно
	правые отделы сердца;	40	
	левые отделы сердца	13	
Дыхательная система	Бронхообструкция	19	Неизвестно

Приложение 5
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

Лекарственная терапия высокодифференцированных НЭО

Метастатические гастроинтестинальные НЭО G1/2	
Предпочтительный режим	Альтернативный режим
Октреотид (раствор для внутривенного и подкожного введения 300 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт.; раствор для внутривенного и подкожного введения 600 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт.) 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 2-х недель далее – переход на депо формы октреотид лонг (сандостатин LAR) (микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг и 30 мг в комплекте с растворителем шприцы 2,5 мл 1 шт. и иглами 2 шт.) 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого лечения	Капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой 500 мг) 2000–2500 мг/м ² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
Эверолимус (таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг) 10 мг/сут внутрь ежедневно	Темозоломид (капсулы 100 мг 5 шт.) 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели. При удовлетворительной переносимости второй и последующие курсы – темозоломид (капсулы 100 мг 5 шт.) 200 мг/м ² внутрь с 1-го по 5-й день
	FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, флуороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м ² внутривенно болюсно, затем флуороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м ² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
	CAPOX: Капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой 500 мг) 2000 мг/м ² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 130 мг/м ² внутрь в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели

Метастатические панкреатические НЭО G1/2	
Предпочтительный режим	Альтернативный режим
Октреотид (раствор для внутривенного и подкожного введения 300 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт., 600 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт.) 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 2 недель, далее – переход на депо формы октреотид лонг (сандостатин LAR) (микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг и 30 мг в комплекте с растворителем шприцы 2,5 мл – 1 шт. и иглами 2 шт.) 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого лечения	FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м ² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м ² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
Эверолимус (таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг) 10 мг/сут внутрь ежедневно	CAPOX: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м ² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 130 мг/м ² внутрь в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
САРТЕМ: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м ² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели	
Нерезектабельные/метастатические НЭО G3 с Ki67 < 55 % и медленным ростом очагов	
Октреотид (раствор для внутривенного и подкожного введения 300 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт., 600 мкг/мл: 1 мл амп. 1, 2, 5 или 10 шт.) 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 2 недель, далее – переход на депо формы октреотид лонг (сандостатин LAR) (микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг и 30 мг в комплекте с растворителем шприцы 2,5 мл – 1 шт. и иглами 2 шт.) 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого лечения	
Эверолимус (таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг) 10 мг/сут внутрь ежедневно	
САРТЕМ (для панкреатических опухолей): капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м ² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели	
FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м ² внутривенно в течение 120 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м ² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м ² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели	

САРОХ: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 130 мг/м² внутрь в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
Темозоломид Темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели
ЕР (до 6 курсов): этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
ЕС (до 6 курсов): этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 5 внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
Нерезектабельные/метастатические НЭО G3 с Ki67 ≥ 55 %, быстрый рост очагов
ЕР: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
ЕС: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 5 внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
САРТЕМ (для панкреатических опухолей): капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели
FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
САРОХ: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 130 мг/м² внутрь в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели

FOLFIRI:

лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 минут,
 иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 180 мг/м² внутривенно 1,5-часовая инфузия в 1-й день,
 кальция фолинат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/1 мл: амп. 2 мл, 5 мл или 10 мл 3, 5, 6 или 10 шт., раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/1 мл: амп. 3 мл, 5 мл, 10 мл или 20 мл 3, 5, 6 или 10 шт.) 400 мг/м² внутривенно 2-часовая инфузия в 1-й день,
 флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день,
 флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно 46-часовая инфузия с 1-го дня.
 Курсы терапии 1 раз в 2 недели

FOLFIRINOX:

оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут,
 иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 180 мг/м² внутривенно 1,5-часовая инфузия в 1-й день, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 мин,
 флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов.
 Курсы терапии 1 раз в 2 недели

mFOLFIRINOX:

оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут,
 иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 150 мг/м² внутривенно 1,5-часовая инфузия в 1-й день,
 кальция фолинат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/1 мл: амп. 2 мл, 5 мл или 10 мл 3, 5, 6 или 10 шт., раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/1 мл: амп. 3 мл, 5 мл, 10 мл или 20 мл 3, 5, 6 или 10 шт.) 400 мг/м² внутривенно 2-часовая инфузия в 1-й день, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов с 1-го дня.
 Курсы терапии 1 раз в 2 недели

IRICIS:

цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 60 мг/м² внутривенно в 1-й день,
 иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 65 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
 Курсы терапии 1 раз в 3 недели

Темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни.

Курсы терапии 1 раз в 4 недели.

При удовлетворительной переносимости второй и последующие курсы – по 200 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день

Приложение 6
к клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
нейроэндокринных опухолей
желудочно-кишечного тракта
(взрослое население)»

**ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ
лечения НЭР G3**

Адьювантная терапия внелегочных нейроэндокринных карцином G3
ЕР: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
ЕС: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
САРТЕМ: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели
FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
FOLFIRI: лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 180 мг/м² внутривенно 1,5-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолиат (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/1 мл: амп. 2 мл, 5 мл или 10 мл 3, 5, 6 или 10 шт., раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/1 мл: амп. 3 мл, 5 мл, 10 мл или 20 мл 3, 5, 6 или 10 шт.) 400 мг/м² внутривенно 2-часовая инфузия в 1-й день, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно 46-часовая инфузия с 1-го дня. Курсы терапии 1 раз в 2 недели

Химиолучевая терапия внепочечных нейроэндокринных карцином G3
ЕР: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели на фоне лучевой терапии
ЕС: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 5 внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели на фоне лучевой терапии
Капецитабин Капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой, 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) 1650 мг/м² (в два приема) внутрь в дни лучевой терапии
Нерезектабельные/метастатические НЭР G3
ЕР: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
ЕС: этопозид (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/5 мл: фл. 1 шт.) 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) АUC 5 внутривенно в 1-й день. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
САРТЕМ: капецитабин (таблетка, покрытая оболочкой 500 мг) 2000 мг/м² (в два приема) 2000 мг/м² (в два приема) внутрь в 1–14-й дни, темозоломид (капсулы 100 мг: 5 шт.) 150 мг/м² внутрь в 10–14-й дни. Курсы терапии 1 раз в 4 недели
FOLFOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
FOLFIRI: иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 180 мг/м² внутривенно в течение 90 минут (обязательна премедикация атропина сульфатом 0,1 % – 0,5мл подкожно во избежание холинергического синдрома); лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400–500 мг/м² внутривенно в течение 120 минут; флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400–500 мг/м² внутривенно

болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400–3000 мг/м² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
FOLFIRINOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 130 мг/м² внутривенно в течение 90 минут, лейковорин (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг) 400 мг/м² внутривенно в течение 120 мин, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов). Курсы терапии 1 раз в 2 недели
mFOLFIRINOX: оксалиплатин (порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 50 мг; порошок лиофилизированный (лиофилизат) для приготовления раствора для инфузий 100 мг) 85 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 130 мг/м² внутривенно в течение 90 минут, флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем флюороурацил (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 г/20 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 г/100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 250 мг/5 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/10 мл) 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов. Курсы терапии 1 раз в 2 недели
IRICIS: цисплатин (концентрат для приготовления раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; раствор для инфузий 0,5 мг/мл 20 мл, 100 мл во флаконе; еженедельная внутривенная инфузия в дозе 40 мг/м² со скоростью не более 1 мг/мин с предгидратацией и постгидратацией) 60 мг/м² внутривенно в 1-й день, иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 65 мг/м² внутривенно в течение 90 минут в 1-й и 8-й дни. Курсы терапии 1 раз в 3 недели
IRICARBO: карбоплатин (концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл, 15 мл, 45 мл во флаконе) AUC 5 внутривенно в 1-й день, иринотекан (концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 2 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл 5 мл) 65 мг/м² внутривенно в течение 90 минут в 1-й и 8-й дни. Курсы терапии 1 раз в 3 недели