



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

# Гастроинтестинальные стромальные опухоли

МКБ 10:C15-C20; C48

Год утверждения (частота пересмотра):2020

ID:КР 551/1

URL

Профессиональные ассоциации

- **Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ



# Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

# Ключевые слова

Гастроинтестинальная стромальная опухоль

Тирозинкиназные ингибиторы

Иматиниб

Сунитиниб

Регорафениб

# Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

МИ – митотический индекс

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы

УЗИ – ультразвуковое исследование

AJCC – Американский объединенный комитет по раку

FDA – управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (food and drug administration)

EMA – регион, включающий в себя Европу, Ближний Восток и Африку (Europe, the Middle East and Africa)

KIT – рецептор стволового фактора роста

PDGFRA – рецептор A тромбоцитарного фактора роста

SDHB – субъединица B сукцинатдегидрогеназы

UICC – Международный союз по борьбе с раком

WT – дикий тип (wild type)

# Термины и определения

**Радиологическая оценка ответа на лечение** – оценка эффективности лечения с использованием результатов радиологических исследований (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, рентгенографии и т.д.) в сравнении с результатами ранее проведенных радиологических исследований в соответствии с одной или несколькими системами оценки ответа (такими как RECIST или ВОЗ).

**Пререабилитация** (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

**Первый этап реабилитации** – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

**Второй этап реабилитации** – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

**Третий этап реабилитации** – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) – злокачественная мезенхимальная опухоль, исходящая, предположительно, из клеток Кахала.

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли, как правило, спорадические опухоли. До 85 % ГИСО имеют мутации в гене *KIT* (экзоны 9, 11, 13, 17) и 3–18 % – в гене *PDGFRA* (экзоны 12, 14, 18). В 10–15 % случаев не выявляются мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* – дикий тип (WT). При исследовании более широких профилей генов выявлено, что стромальные опухоли с WT являются разнородной группой с активирующими мутациями BRAF, RAS, SDH, NF1 и другими. Наследственный тип ГИСО встречается крайне редко [1–8].

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

ГИСО являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1,0–1,5 случая на 100 тысяч человек в год. Заболеваемость в России неизвестна [9].

## 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее – МКБ 10) такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения, например, ГИСО пищевода будет иметь код C15, ГИСО тощей кишки – C17.2.

### ГИСО (C15–20, C48)

C15 Злокачественное новообразование пищевода

C16 Злокачественное новообразование желудка

C17.0 Злокачественное новообразование двенадцатиперстной кишки

C17.2 Злокачественное новообразование тощей кишки

C17.3 Злокачественное новообразование подвздошной кишки

C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки

C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения ободочной кишки

C20 Злокачественное новообразование прямой кишки

C48.0 Злокачественное новообразование забрюшинной локализации

C48.1 Злокачественное новообразование брыжейки, большого и малого сальников

## 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

### Международная гистологическая классификация ГИСО, 2010 г.

- **Веретеноклеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли\***
- Склерозирующие веретеноклеточные опухоли
- Палисадно-вакуолизированные веретеноклеточные опухоли
- Гиперклеточные веретеноклеточные опухоли
- Саркоматозные веретеноклеточные опухоли
- **Эпителиоидноклеточные стромальные опухоли\*\***
- Склерозирующие эпителиоидные опухоли с синцитиальной структурой
- Эпителиоидные опухоли с гнездчатой структурой
- Эпителиоидные гиперклеточные стромальные опухоли
- Эпителиоидные саркоматозные опухоли
- **Смешанные стромальные опухоли\*\*\***

\*Веретеноклеточные ГИСО встречаются чаще всего, составляя около 70 % опухолей. ГИСО веретеноклеточного подтипа состоят из вытянутых клеток, формирующих пучкообразные структуры, более чем 90 % случаев ассоциированы с KIT-мутациями.

\*\*Для эпителиоидноклеточных ГИСО характерны округлые и овальные клетки с эозинофильной или амфифильной цитоплазмой, формирующие солидно-альвеолярные структуры и клеточные «гнезда». Они встречаются реже, составляя около 20 %, и, как правило, ассоциированы с WT и PDGFRA-мутациями.

\*\*\*Смешанный подтип встречается примерно в 10 % случаев и характеризуется сочетанием как веретеноклеточных, так и эпителиоидноклеточных участков.

### Международная классификация болезней МКБ-О, (3 издание 1 пересмотр, ВОЗ 2017)



Гастроинтестинальная стромальная опухоль, с неопределенным потенциалом злокачественности	8936/1
Гастроинтестинальная стромальная саркома, злокачественная	8936/3

## Стадирование ГИСО по классификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.)

Для стадирования гистологическое подтверждение диагноза обязательно. Оценку распространения первичной опухоли и метастазов выполняют при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований.

**Критерий T** отражает распространенность первичной опухоли (табл. 1).

**Таблица 1.** Критерий T (первичная опухоль)

Категория T	Критерии T
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не найдена
T1	Опухоль до 2 см
T2	Опухоль более 2 см, но не более 5 см
T3	Опухоль более 5 см, но не более 10 см
T4	Опухоль более 10 см в наибольшем измерении

**Критерий N** указывает статус метастазов в регионарных лимфатических узлах (табл. 2).

Регионарными лимфатическими узлами считаются ближайшие лимфатические узлы, соответствующие пути лимфоотока от опухоли. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы стадируется как IV стадия заболевания.

**Таблица 2.** Критерий N (поражение регионарных лимфатических узлов)

Категория N	Критерии N
N0	Регионарные лимфатические узлы не изменены или статус регионарных лимфатических узлов не известен
N1	Выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах

**Критерий M** характеризует статус отдаленных метастазов (табл. 3).

**Таблица 3.** Критерий M (отдаленные метастазы)

Категория M	Критерии M
M0	Отдаленные метастазы не обнаружены
M1	Выявлены отдаленные метастазы

Дополнительными прогностическими факторами являются митотический индекс и локализация опухоли.

МИ определяются по количеству митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив 40×, общая площадь 5 мм<sup>2</sup>).

**Критерии оценки МИ** представлены в табл. 4.

**Таблица 4. Митотический индекс**

<b>МИ</b>	<b>Описание</b>
Низкий	Не более 5 митозов
Высокий	Более 5 митозов

В зависимости от локализации первичной опухоли ГИСО разделены на две прогностические группы из-за более благоприятного прогноза при локализации первичной опухоли в желудке: желудок/сальник и внежелудочные опухоли. Распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка/сальника и остальных локализаций.

Группировка по стадиям представлена в табл. 5 и 6.

**Таблица 5. Группировка по стадиям ГИСО желудка и сальника**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>МИ</b>	<b>Стадия</b>
T1-2	N0	M0	Низкий	IA
T3	N0	M0	Низкий	IB
T1-2	N0	M0	Высокий	II
T4	N0	M0	Низкий	II
T3	N0	M0	Высокий	IIIA
T4	N0	M0	Высокий	IIIB
Любая T	N1	M0	Любой МИ	IV
Любая T	Любая N	M1	Любой МИ	IV

**Таблица 6. Группировка по стадиям ГИСО тонкой кишки, пищевода, толстой кишки, брыжейки и брюшины**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>МИ</b>	<b>Стадия</b>
T1-2	N0	M0	Низкий	I
T3	N0	M0	Низкий	II
T1	N0	M0	Высокий	IIIA
T4	N0	M0	Низкий	IIIA
T2-3	N0	M0	Высокий	IIIB
T4	N0	M0	Высокий	IIIB
Любая T	N1	M0	Любой МИ	IV
Любая T	Любая N	M1	Любой МИ	IV

В приведенной классификации не учитываются такие значимые прогностические факторы, как наличие опухолевых клеток по линии резекции и разрыв капсулы опухоли. Эти критерии необходимо расценивать как крайне неблагоприятные факторы прогноза при решении вопроса о необходимости назначения адъювантной терапии иматинибом\*\*.

Оптимальной классификацией для решения вопроса о необходимости применении адъювантной терапии иматинибом\*\* является схема, предложенная Н. Joensuu в 2008 г. и Miettinen M. и Lasota J. в 2006 г. (табл. 7 и 8). Риск прогрессирования по классификации Н. Joensuu определяется характеристиками 4 основных прогностических факторов ГИСО: размера опухоли, митотического индекса, локализации и наличия разрыва капсулы опухоли [10, 11].

**Таблица 7.** Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у пациентов с резектабельными ГИСО (Joensuu, 2008)

Риск	Размер опухоли, см	МИ	Локализация опухоли
Очень низкий	≤2	≤5	Любая
Низкий	2,1–5,0	≤5	Любая
Промежуточный	2,1–5,0	>5	Желудок
	<5,0	6–10	Любая
	5,1–10,0	≤5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10	Любой	Любая
	Любой	>10	Любая
	>5	>5	Любая
	2,1–5,0	>5	Вне желудка
	5,1–10,0	≤5	Вне желудка

**Таблица 8.** Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у пациентов с резектабельными ГИСО (Miettinen, 2006)

Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
Размер опухоли	МИ	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-ПК	Опухоли прямой кишки
≤2 см	≤5 в 50 ПЗ	0 % (нет риска)	0 % (нет риска)	0 % (нет)	0 % (нет)
>2 ≤5	≤5 в 50 ПЗ	1,9 % (очень низкий)	4,3 % (низкий)	8,3 % (низкий)	8,5 % (низкий)
>5 ≤10	≤5 в 50 ПЗ	3,6 % (низкий)	24 % (промежуточный)	34 % (высокий)	57 % (высокий)
>10 см	≤5 в 50 ПЗ	12 % (промежуточный)	52 % (высокий)		
≤2 см	>5 в 50 ПЗ	0 % (нет)	50 % (высокий)	*	54 % (высокий)
>2 ≤5	>5 в 50 ПЗ	16 % (промежуточный)	73 % (высокий)	50 % (высокий)	52 % (высокий)
>5 ≤10	>5 в 50 ПЗ	55 % (высокий)	85 % (высокий)	86 % (высокий)	71 % (высокий)
>10 см	>5 в 50 ПЗ	86 % (высокий)	90 % (высокий)		

\* Риск не известен, тем не менее, опухоли тонкой кишки характеризуются плохим прогнозом.

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина заболевания различна в зависимости от локализации первичной опухоли и распространения заболевания. Характерными симптомами заболевания являются подслизистое расположение первичной опухоли/опухолей и преимущественное метастазирование в печень и по брюшине.

## 2. Диагностика

**Критерии установления диагноза:** на основании патогномичных данных:

1. данные анамнеза;
2. данные физикального обследования;
3. данные лабораторных исследований;
4. данные инструментальных исследований;
5. данные патологоанатомического исследования операционного и/или биопсийного материала.

**Клинический диагноз основан на результатах анализов:**

1. обнаружении новообразования брюшной полости, забрюшинного пространства, с использованием методов инструментального обследования;
2. верификации злокачественного новообразования по данным заключения патолого-анатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.

### 2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [12].

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

### 2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** физикальный осмотр у всех пациентов для оценки нутритивного статуса и выбора тактики лечения [13].

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

### 2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнять всем пациентам развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, общий анализ мочи для оценки общего состояния организма и диагностики сопутствующей патологии [12].

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

- **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене c-KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (12, 14 и 18) в опухоли в биопсийном и/или операционном материале при негативных ИГХ исследованиях на экспрессию CD117 и/или DOG1, что подтверждает диагноз ГИСО. Учитывая, что анализ мутационного статуса имеет прогностическое и предиктивное значение, генетическое исследование **рекомендуется** брать за стандарт обследования пациентов с ГИСО [14].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3)**

*Комментарии: При отсутствии мутаций генов C-KIT, PDGFRA показано ИГХ определение экспрессии субъединицы В сукцинатдегидрогеназы в опухоли SDHB иммуногистохимическим методом. При потере экспрессии SDHB терапия иматинибом\*\* малоэффективна*

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

*Предоперационное обследование, включающее рентгенологические и эндоскопические методы обследования. Основными инструментальными методами в диагностике ГИСО являются эндоскопическое исследование и компьютерная томография (КТ) с в/в контрастированием.*

- **Рекомендуются** эндоскопические методы исследований всем пациентам для верификации диагноза: эзофагогастродуоденоскопию при локализации опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке и тотальную колоноскопию (при ГИСО ободочной кишки) [12].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для оценки распространенности опухолевого процесса [12].

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

- **Рекомендуется** выполнить КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса [12]

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

*Комментарий: КТ органов брюшной полости и малого таза является стандартом диагностики у пациентов ГИСО. На практике данные исследования могут быть заменены УЗИ органов брюшной полости и малого таза у пациентов с небольшой местной распространенностью опухолевого процесса.*

- **Рекомендуется** выполнить пациентам *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием при локализации опухоли в малом тазу или подозрении на ГИСО прямой кишки. *МРТ используется как уточняющий метод у пациентов с опухолевым поражением желудка или прямой кишки, а также для определения объема поражения печени (в частности, у пациентов с противопоказаниями к использованию рентгеноконтрастных препаратов)* [12].

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

- **Рекомендуется** выполнить пациентам *позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ\КТ) при сомнительных результатах компьютерной томографии для оценки метаболического эффекта лечения* [15].

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

- **Рекомендуется** выполнить пункционную биопсию опухоли под контролем УЗИ/КТ с целью морфологической верификации опухоли и верификации диагноза [12].

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

**Комментарий:** *чрескожная пункционная биопсия (core-биопсия) опухоли под контролем УЗИ нежелательна, поскольку может привести к разрыву капсулы опухоли и диссеминации по брюшине и по ходу пункционного канала. Однако у пациентов с гигантскими размерами опухоли и/или местно-распространенным процессом core-биопсия допустима для гистологической верификации диагноза с целью определения показаний к предоперационной терапии иматинибом\*\*.*

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** пациентам проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала (в том числе и с применением иммуногистохимических методов). В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях необходим анализ мутационного статуса опухоли, что особенно важно для диагностики и определения риска прогрессирования заболевания с целью назначения адъювантной терапии, при этом в морфологическом заключении **рекомендуется** отразить [12,16,17,18]:

- 1) локализацию опухоли;
- 2) размеры опухоли;
- 3) гистологический подтип опухоли;

- 4) количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении;
- 5) наличие опухолевых клеток по краю резекции органа;
- 6) pN (с указанием общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов);
- 7) степень лечебного патоморфоза, при наличии предшествующего лечения;
- 8) уровень экспрессии маркеров: CD117, CD 34, гладкомышечного актина, десмина, DOG1, NSE и др.;
- 9) мутации генов *C-KIT*, *PDGFRA*.

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)**



## 3. Лечение

### 3.1. Лечение пациентов с локализованными и местно-распространенными ГИСО

- **Рекомендуется** хирургическое лечение ГИСО у пациентов с локализованными и местно-распространенными опухолями для достижения ремиссии [19, 20, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- **Рекомендуется** динамическое наблюдение опухолей размерами менее 2 см с локализацией опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке. При локализации опухоли в тонкой, толстой или прямой кишке стандартным подходом является лапароскопическое или открытое удаление опухоли, поскольку риск прогрессирования у этих пациентов значительно выше. При выявлении увеличения опухоли в размерах в процессе динамического наблюдения показано хирургическое лечение [22].

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

**Комментарии:** у пациентов с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта размером  $\leq 2$  см эндоскопическая биопсия затруднительна. При этом удаление опухоли является единственным надежным методом морфологической верификации диагноза. Большинство таких опухолей представлены ГИСО с низким риском прогрессирования или доброкачественными новообразованиями, клиническое значение которых до конца остается неясным. В остальных случаях (размеры опухоли более 2 см) хирургическое или лапароскопическое удаление является стандартным подходом.

- **Рекомендуется** пациентам радикальное хирургическое удаление опухоли при локализованных формах ГИСО для достижения ремиссии. Пациентам с ГИСО оправдано выполнение экономных резекций с соблюдением онкологических принципов абластики (чистые края резекции) [23, 24, 25, 27].

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

**Комментарии:** энуклеация опухоли не является адекватным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться при ГИСО. Лимфодиссекция выполняется только при подозрении на метастазы в лимфатических узлах. Профилактическая резекция большого сальника как

*основной локализации перитонеальных метастазов оправдана, однако рандомизированных исследований, оценивающих ее эффективность, не проводилось.*

- **Рекомендуется** выполнение пациентам повторной операции при выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1), учитывая весь спектр клинических факторов прогноза для улучшения качества выживаемости пациентов [40].

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

- **Рекомендуется** проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии у функционально неоперабельных пациентов (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) для увеличения качества жизни [13].

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

- **Рекомендуется** пациентам хирургическое лечение по экстренным показаниям при осложненных формах заболевания (желудочно-кишечное или внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость) [13].

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

**Комментарии:** *принципы хирургического лечения пациентов с осложненными формами ГИСО проводятся по стандартам лечения экстренной хирургии.*

### **3.1.1. Неоадьювантная терапия**

- **Рекомендуется** пациентам терапия иматинибом\*\* 400 мг в сутки непрерывно при сомнительной резектабельности опухоли и местно-распространенном процессе для подготовки к оперативному вмешательству [26, 29, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *хирургическое лечение целесообразно выполнить на максимальном эффекте, который обычно достигается через 6–12 месяцев лечения с последующим продолжением лечения в течение 3 лет. Неоадьювантная терапия иматинибом\*\* позволяет увеличить долю радикальных R<sub>0</sub>-резекций до 87 % [30]. При локализации опухоли в пищеводе, кардии, двенадцатиперстной или прямой кишке возможна предоперационная терапия иматинибом\*\* для уменьшения размеров опухоли и выполнения органосохранной операции.*

### **3.1.2. Адьювантная терапия**

- **Рекомендуется** адъювантная терапия иматинибом\*\* 400 мг в сутки в течение 3 лет пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания для увеличения продолжительности жизни пациентов [27, 28, 31].

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

**Комментарий:** согласно рандомизированному исследованию (*Scandinavian Sarcoma Group – SSGXVIII*) адъювантная терапия в течение 3 лет достоверно улучшила безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адъювантной терапией в течение 1-го года у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Адъювантная терапия не применяется пациентам с низким и очень низким риском прогрессирования заболевания [31].

### **3.2. Лечение пациентов с метастатическими ГИСО**

- **Рекомендуется** таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) пациентам с метастатическими ГИСО для увеличения выживаемости пациентов [32, 33, 34, 35, 43, 46].

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

**Комментарии:** гастроинтестинальные стромальные опухоли резистентны к традиционной химио- и лучевой терапии. ТКИ высоко эффективны у пациентов с диссеминированной болезнью. Показатели выживаемости достоверно улучшились с 12–18 месяцев с применением различных режимов химиотерапии до 76 месяцев с применением ТКИ. В настоящее время зарегистрированы 3 линии лечения ТКИ: иматиниб\*\*, сунитиниб\*\* и регорафениб\*\* в соответствии с зарегистрированными показаниями. Хирургическое лечение у этих пациентов рассматривается как дополнительный метод на фоне эффективной терапии иматинибом\*\* и последующих линий лечения.

- **Рекомендуется** пациентам при исходно резектабельных метастатических очагах лекарственное лечение ТКИ с последующим хирургическим лечением, если лечение ТКИ эффективно, с целью увеличения безрецидивной выживаемости [36–39].

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

#### **3.2.1. Выбор терапии первой линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО**

- **Рекомендуется** пациентам с метастатическими ГИСО применять иматиниб\*\* 400 мг ежедневно как стандарт первой линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО (кроме ГИСО дикого типа с

дефицитом SDH и ГИСО с мутациями гена *C-KIT* в 9 экзоне) для достижения ремиссии [32, 33, 34, 35].

#### **Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *иматиниб\*\* следует принимать внутрь за один прием во время еды (вместе с нежирной пищей), запивая стаканом воды. Обычно иматиниб\*\* хорошо переносится и серьезные побочные эффекты развиваются редко. Тем не менее, коррекция дозы препарата может потребоваться при гематологической и негематологической токсичности. Прием иматиниба\*\* следует прекратить при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Возобновление приема возможно при абсолютном числе нейтрофилов  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $75 \times 10^9/\text{л}$  в прежних дозах. В случае повторного эпизода гематологической токсичности необходима редукция дозы иматиниба\*\* на 25 %: с 400 до 300 мг/сутки и с 800 до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. При 3-кратном увеличении билирубина (от верхней границы нормы) или 5-ти кратном увеличении трансаминаз прием иматиниба\*\* также следует прекратить. Возобновление приема возможно при снижении уровня билирубина до менее чем 1,5 норм (от верхней границы нормы), печеночных ферментов до менее чем 2,5 норм с редукцией дозы иматиниба\*\* на 25 %: с 400 до 300 мг/сутки и с 800 до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. Крайне важно учитывать, что эффективность/токсичность иматиниба\*\* может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4.*

- **Рекомендуется** пациентам терапия иматинибом\*\* в дозе 800 мг ежедневно при выявлении мутации в 9 экзоне *KIT* для достижения ремиссии [39].

#### **Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *наиболее высокая эффективность иматиниба\*\* отмечена при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* с частотой ответов на лечение до 70–85 % случаев. Из них частота полных и частичных регрессий составила 68 %, стабилизация болезни – 16 %, медиана времени до прогрессирования 20–24 месяцев [40]. Меньшая эффективность наблюдалась при ГИСО с дупликациями в 9 экзоне *KIT* и диким типом *KIT* и *PDGFRA* с частотой ответов до 48–50 %. В нескольких рандомизированных исследованиях (SWOG, EORTC) была доказано, что возможно увеличение дозы до 800 мг в сутки в случае наличия мутации в экзоне 9 (объективный ответ составил 59 % по сравнению с 17 % при дозе 400 мг в сутки). Это стало основанием для использования стандартной дозировки 800 мг в сутки у пациентов ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*.*

- **Не рекомендуется** пациентам лечение иматинибом\*\* при отсутствии мутаций генов *C-KIT*, *PDGFRA* и дефиците фермента SDHB [40].

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

**Комментарии:** *отсутствие эффекта терапии иматинибом\*\* отмечается и при других мутациях в тирозинкиназных доменах 13 и 17 экзонов KIT. Однако эти мутации в первичных опухолях встречаются крайне редко. Они, как правило, развиваются на фоне лечения ТКИ и приводят к развитию вторичной резистентности к препарату.*

- **Рекомендуется** пациентам увеличение дозы иматиниба\*\* до 800 мг/сутки при прогрессировании на фоне иматиниба\*\* в дозе 400 мг/сут. В таком случае режим приема препарата составляет 400 мг 2 раза в день для увеличения продолжительности жизни. Медиана времени до прогрессирования при увеличении дозы иматиниба\*\* составляет 5 месяцев [32, 33, 34, 35].

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

**Комментарии:** *иматиниб\*\* рекомендовано применять непрерывно до убедительных признаков регресса заболевания. Прерывание лечения приводит к прогрессированию заболевания [41].*

- **Рекомендуется** хирургическое лечение на фоне эффективной терапии ТКИ у пациентов с метастатическими ГИСО для увеличения безрецидивной выживаемости, в т.ч. при локальном прогрессировании (рост отдельных метастатических узлов на фоне стабильного или эффективного состояния остальных метастазов) с последующим продолжением терапии иматинибом\*\* для увеличения продолжительности жизни [36-39].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *обычно операции выполняются на максимальном эффекте, который достигается через 6–12 месяцев терапии иматинибом\*\*. После выполнения циторедуктивных операций рекомендовано возобновить прием иматиниба\*\*, даже в случаях полной циторедукции. При развитии генерализованного прогрессирования на фоне терапии иматинибом\*\* выполнение циторедуктивных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов.*

**3.2.2. Выбор терапии второй линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО**

- **Рекомендуется** лечение сунитинибом\*\* в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 недель с 2-недельными интервалами (режим 4 недели/2 недели), либо в режиме 37,5 мг ежедневно без перерыва как стандарта второй линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО, резистентных к иматинибу\*\* для увеличения продолжительности жизни пациентов. Лечение – до прогрессирования или неприемлемой токсичности. [42, 43].

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

**Комментарии:** сунитиниб\*\* принимается внутрь за один прием независимо от приема пищи. Альтернативным режимом при выраженных побочных эффектах лечения является #сунитиниб\*\* 37,5 мг ежедневно без перерыва. Данный режим лечения обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности. Медиана времени до прогрессирования при таком варианте лечения составляет 6 мес.

При дефиците фермента SDHB и отсутствии мутаций генов C-KIT, PDGFRA сунитиниб\*\* может быть назначен в первой линии лечения [44].

Следует учитывать, что эффективность/токсичность сунитиниба\*\*, так же, как и у иматиниба\*\*, может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4.

- **Рекомендуется** пациентам циторедуктивная операция при эффективном лечении сунитинибом\*\* на фоне локального прогрессирования заболевания для увеличения продолжительности жизни пациентов [45].

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

### **3.2.3. Выбор терапии третьей линии лечения пациентов с метастатическими ГИСО**

- **Рекомендуется** пациентам терапия регорафенибом\*\* 160 мг/сут. ежедневно в течение 3 недель с перерывами в 1 неделю при прогрессировании болезни на фоне приема иматиниба\*\* и сунитиниба\*\*, либо их непереносимости для достижения ремиссии заболевания. Лечение – до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составляет 5 мес [46].

**Комментарии:** при увеличении отдельного метастатического очага при сохраняющемся эффекте со стороны других метастазов консилиумом может быть рассмотрен вопрос о его хирургическом удалении.

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

- **Рекомендуется** пациентам повторное назначение иматиниба\*\*, если не доступны какие-либо другие методы лечения (в качестве последней линии лечения). Даже при формальной неэффективности иматиниба\*\* может замедлять рост опухоли [47].

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

### **3.2.4. Дополнительные лекарственные препараты для лечения пациентов с метастатическими ГИСО**

- **Рекомендуется** применение других таргетных препаратов при резистентности к стандартным противоопухолевым лекарственным

препаратам [48-52]:

- #сорафениб\*\* 400 мг х 2 р/сутки р.о.,

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

- ○ #дазатиниб\*\* 70 мг х 2р/сутки,

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

- ○ #нилотиниб\*\* 400мг х 2р/сутки р.о.,

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

- ○ #пазопаниб\*\* 800мг/сутки р.о.)

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *решение о назначении дополнительных лекарственных препаратов целесообразно принимать в экспертных онкологических учреждениях. Лечение – до прогрессирования или неприемлемой токсичности.*

### **3.3. Обезболивание**

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

### **3.4. Сопутствующая терапия**

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ» (коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–502–511, <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf>).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ» (коллектив авторов: Манзюк

Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. DOI:10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/20-18/2018-36.pdf>).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И НАЗНАЧЕНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ» (коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаетова М.М. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf>).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «КОРРЕКЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ» (коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf>).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ» (коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-545-563, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ» (коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-564-574, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf>).

Принципы нутритивной поддержки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» (коллектив авторов: Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-575-583, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ» (коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2018-8-3s2-591-603, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf>).



Принципы профилактики и лечения тромбозомболических осложнений соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ» (коллектив авторов: Соимова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А., DOI: 10.18 027 / 2224–5057–2018–8–3s2–604–609, <https://rosoncoweb.ru/stan-darts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf>).

## 4. Реабилитация

*В настоящее время для всех видов медицинской реабилитации отсутствуют клинические исследования с участием пациентов с ГИСО. Данные рекомендации сделаны на основании того, что во многих исследованиях, в том числе мета-анализах (Steffens, D et al 2018 и др.) и систематических обзорах (Nicole L. Stout et al, 2017 и R. Segal et al, 2017 и др.) доказано, что различные виды медицинской реабилитации значительно ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре после операции и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов у пациентов с другими злокачественными новообразованиями.*

*Медицинскую реабилитацию следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от локализации первичной опухоли (пищевод, желудок, тонкая кишка, ободочная и прямая кишка и т.д.).*

### **4.1. Предреабилитация**

- **Рекомендуется** проведение предреабилитации всем пациентам в целях ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения меланомы. Предреабилитация включает физическую подготовку (ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку (нейропсихологическая реабилитация), информирование пациентов [53-58].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

### **4.2. Первый этап реабилитации после хирургического лечения**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО применять раннюю мобилизацию пациентов в ближайшие сутки послеоперационного периода (активизация и вертикализация) в сочетании с протоколами fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (Enhanced recovery after surgery– ускоренное восстановление после операции), что приводит к сокращению длительности пребывания пациентов в стационаре, снижению числа нехирургических осложнений [59-64].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО дыхательная гимнастика, в т.ч. с использованием побудительного спирометра и положительного давления

конца выдоха в раннем послеоперационном периоде [62, 63].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО использование медицинского массажа в качестве безопасного и эффективного немедикаментозного методом лечения болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших большие абдоминальные хирургические вмешательства. Его использование позволяет снизить интенсивность боли, беспокойство и напряжение [65, 66].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО мультидисциплинарный подход для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Сочетание обезболивающей терапии и физиотерапии, ЛФК, лечения положением, методами психологической коррекции, чрескожной электростимуляции и применением акупунктуры дает хорошие результаты [67].

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

### **4.3. Второй этап реабилитации после хирургического лечения**

- **Рекомендуется** применение комплексов ЛФК всем пациентам с ГИСО после проведения радикального хирургического лечения по поводу опухолей пищеварительной системы, что способствует быстрейшему восстановлению физической формы и улучшает качество жизни пациента [68, 69].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- **Рекомендуется** включать аэробные упражнения в комплексы ЛФК всем пациентам с ГИСО, это приводит к улучшению качества жизни, психологического состояния, а также контролю веса пациента [70, 71].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО применение электросна в качестве седативного средства. Его применение уменьшает проявления астенического и депрессивного синдрома, улучшает качество жизни пациента [72].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ГИСО применять акупунктуру, позволяющая контролировать болевой синдром у онкологических пациентов [73].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)**

#### **4.4. Третий этап реабилитации после хирургического лечения**

- **Рекомендуется** применение у всех пациентов с ГИСО, находящихся в ремиссии, курсовых комплексных программ, включающих питательную поддержку, занятия с психологом и регулярные занятия ЛФК, в т.ч. с аэробной нагрузкой. Это приводит к улучшению кардиореспираторной выносливости и улучшению качества жизни пациентов [74].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарий:** *Поддержание стабильной массы тела и активный образ жизни увеличивают сроки общей выживаемости. Цель – не менее 30 минут физической активности умеренной интенсивности несколько большинство дней в неделю, принимая во внимание наличие и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения [75].*

#### **4.5. Реабилитация при проведении лекарственной терапии**

- **Рекомендуется** выполнение физических упражнений с нагрузкой у всех пациентов с ГИСО, получающих химиотерапию. ЛФК уменьшает слабость, улучшает качество жизни и психологическое состояние, нормализует массу тела [76,78].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3)**

- **Рекомендуется** комбинировать ЛФК у всех пациентов с ГИСО с психологической поддержкой (нейропсихологическая реабилитация) на фоне химиотерапии [77].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 2)**

- **Рекомендуется** включение в реабилитационные программы терреное лечение (лечение ходьбой) и упражнений на тренировку баланса для контроля клинических проявлений полинейропатии на фоне химиотерапии у всех пациентов с ГИСО [79, 80].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарий:** *Физические нагрузки приводят к повышению кардио-респираторной выносливости пациентов и снижению риска развития кардиотоксичности на фоне химиотерапии [81].*

- **Рекомендуется** проведение курсов медицинского шведского массажа у всех пациентов с ГИСО для уменьшения слабости на фоне комбинированного лечения [82].

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

- **Рекомендуется** применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении периферической полинейропатии у пациентов с ГИСО на фоне химиотерапии [83].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендуется** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии у пациентов с ГИСО [84].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендуется** проведение чрескожной электростимуляции с целью снижения интенсивности боли при периферической полинейропатии у пациентов с ГИСО [85].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- **Рекомендуется** низкоинтенсивная лазеротерапия в качестве профилактики и лечения мукозитов полости рта у пациентов с ГИСО с болевым синдромом на фоне химиотерапии [86].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- **Рекомендуется** применение чрескожной нейроэлектростимуляции в качестве альтернативной немедикаментозной терапии у пациентов с ГИСО в лечении тошноты и рвоты, индуцированной противоопухолевой химиотерапией [87].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- **Рекомендуется** применение систем охлаждения кожи головы для профилактики алопеции на фоне химиотерапии [88].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3)**

## 5. Профилактика

- **Рекомендуется** консультация врача-онколога с проведением комплекса исследований для профилактики рецидивов каждые 3–6 месяцев в первые 1–2 года, на сроке 3–5 лет – 1 раз в 6–12 месяцев для профилактики рецидивов. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен [89, 40].

Объем обследования:

1. Анамнез и физикальное обследование.
2. ФГДС или колоноскопия при ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки или ободочной и прямой кишки каждые 3–6 мес в зависимости от риска прогрессирования.
3. УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3–6 мес в зависимости от риска прогрессирования.
4. Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.
5. КТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием каждые 6–12 мес в зависимости от риска прогрессирования.

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

*Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала таргетной терапии и хирургического лечения резектабельных метастатических очагов на фоне эффективного лекарственного лечения.*

## Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.



Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

**Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:**

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) онкологического заболевания.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

**Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:**

- 1) завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Нет.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнена
1	Выполнен осмотр врачом-онкологом/врачом-хирургом	Да/Нет
2	Выполнение патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями до и\или после оперативного вмешательства (по показаниям)	Да/Нет
3	Выполнены назначения на определение статуса генов <i>C-KIT</i> , <i>PDGFRA</i>	Да/Нет
4	Выполнены назначения обследования перед хирургическим лечением в соответствии с рекомендациями	Да/Нет
5	Выполнено хирургического лечения в объеме, соответствующем указанному в рекомендациях	Да/Нет
6	Отсутствуют осложнения в раннем послеоперационном периоде (у пациентов, кому выполнено хирургическое лечение)	Да/Нет
7	Выполнена химиотерапии (по показаниям)	Да/Нет
8	Проведена реабилитация (по показаниям)	Да/Нет

# Список литературы

1. Hirota S. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
2. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003;54:3–24.
3. Архири П.П., Цымжитова Н.Ц., Стилиди И.С. и др. Клиническое и прогностическое значение мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;1:42–46.
4. Arhiri P., Stilidi I.S., Poddubnaya I., Nikulin M.P., Tsymzhitova N., Mazurenko N.N. Clinical significance of mutational status in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl;abstr20501).
5. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer* 2011;11(12):865–878.
6. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813–3825.
7. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*, 2011. DOI: 10.1038/nrc3143.
8. Lasota J. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Miettinen M. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:91–1.
9. Никулин М.П., Стилиди И.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению. *Современная онкология Экстра-выпуск* 2007:3–50.
10. Heikki J. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology* 2008;39:1411–1419.
11. Agaimy A. Minute, Wunsch P.H., Hofstaedter F. Gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113–120.
12. Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Жабина А.С., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А. Практические рекомендации по лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Злокачественные опухоли* 2019; 9 No3s2:2019:477-485.
13. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–1476.
14. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8 Suppl 2:S1.
15. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group *Eur J Cancer* 1999;35:1773.

16. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008;53:245-266.
17. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265–274.
18. Gold JS, Gonen M, Gutiérrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
19. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местнораспространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;21(1):77–82.
20. Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031–5041.
21. Архири П.П., Стилиди И.С., Поддубная И.В. и др. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). *Российский онкологический журнал* 2016;5(21):233–237.
22. Eisenberg B.L., Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465–475.
23. Ohtani H, Maeda K, Noda E et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031–5041.
24. De Matteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival *Ann Surg* 2000;231:51–8.
25. Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. 2007;5(Suppl 2):S1–S29.
26. Rutkowski P., Alessandro Gronchi, Peter Hohenberger, Sylvie Bonvalot, Patrick Schöffski, Sebastian Bauer, Elena Fumagalli, Pawel Nyczkowski, Buu-Phuc Nguyen, Jan Martijn Kerst, Marco Fiore, Elzbieta Bylina, Mathias Hoiczky, Annemieke Cats, Paolo G. Casali, Axel Le Cesne, Juergen Treckmann, Eberhard Stoeckle, Johannes. H.W. de Wilt, Stefan Sleijfer, Ronald Tielen, Winette van der Graaf, Cornelis Verhoef, Frits van Coevorden. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2937–2943.
27. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C. et al. Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2010;28(15Suppl)Abstract 10006.
28. Joensuu H., Eriksson M., Hatrman J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final

- results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition 2011;29(18Suppl)Abstract LBA1.*
29. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2937–2943 .
  30. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/ adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
  31. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1563–1570.
  32. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26(4):620–5.
  33. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, inter-group trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
  34. Verweij J., Casali P.G, Zalberg J. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–34.
  35. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751–1757.
  36. Raut C.P., Posner M, Desai J. et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006 May 20;24;15:2325–31.
  37. Rutkowski P., Nowecki Z., Nyckowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304–311.
  38. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П.. Хирургическое лечение больных с рецидивными и метастатическими стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии* 2011;4(57):508–512.
  39. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
  40. P. G. Casali, N. Abecassis, S. Bauer, et al. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(4Suppl):iv68–iv78.
  41. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):942–949.

42. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
43. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
44. Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 767–771.
45. Mark Fairweather, M.D., Vinod P. Balachandran, M.D., George Z. Li, et al. Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Two Institutional Analysis. *Ann Surg.* 2018 August; 268(2): 296–302.
46. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 Jan 26;381(9863):295–302.
47. Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1175–1182
48. Montemurro M, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Montemurro%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=23140824) Gelderblom H, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gelderblom%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=23140824) Bitz U, et.al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bitz%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=23140824) *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(5):1027-31. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140824)
49. Scott M. Schuetze, Vanessa Bolejack, Dafydd G., et al. Association of dasatinib with progression-free survival among patients with advanced gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib. *JAMA Oncol.* 2-19;4(6):814. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140824)
50. Montemurro M, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Montemurro%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=19467857) Schöffski P, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=19467857) Reichardt P, et.al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reichardt%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=19467857) *Eur J Cancer.* 2009 Sep;45(13):2293-7. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467857)
51. Sawaki A, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sawaki%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=21456006) Nishida T, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?



- term=Nishida%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\_uid=21456006)Doi T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=21456006](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21456006))Cancer. 2011 Oct 15;117(20):4633-41. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=nilotinib+Sawaki>)
52. Ganjoo KN, ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ganjoo%20KN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24356634](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ganjoo%20KN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24356634))Villalobos VM. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villalobos%20VM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24356634](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villalobos%20VM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24356634))Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):236-40. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
53. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil 2103;92:715–727. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
54. Luther A., Gabriel J., Watson R.P., Francis N.K. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. World J Surg 2018 Sep;42(9):2781–2791. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
55. Снеговой А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В., Кравцов С.А., Ларионова В.Б., Сельчук В.Ю. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2016;4(Спецвыпуск 2):2–450. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
56. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., Hütterer E., Isenring E., Kaasa S. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition 2017;36:11–48. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
57. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R., Desai A., Gourevitch D., Tolosa I., Vohra R. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. Ann Surg Oncol 2015 Dec;22(13):4117–23. DOI: 10.1245/s10434-015-4550-z. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
58. Hijazia Y., Gondal U., Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. International Journal of Surgery 2017 March;39:156–162. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
59. Gemmill E.H., Humes D.J., Catton J.A. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. Ann R Coll Surg Engl 2015;97:173–179. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
60. Pisarska M., Mańczak P., Major P., Wysocki M., Budzyński A., Pędziwiatr M. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2017;12(3):e0174382. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
61. Feng F., Ji G., Li J.P., Li X.H., Shi H., Zhao Z.W., Wu G.S., Liu X.N., Zhao Q.C. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. World J Gastroenterol 2013;19(23):3642–48. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)

62. Souza Possaa S., Braga Amador C., Meira Costa A., Takahama Sakamoto E., Seiko Kondo C., Maida Vasconcellos A.L., Moran de Brito C.M., Pereira Yamaguti W. Implementation of a guideline for physical therapy in the postoperative period of upper abdominal surgery reduces the incidence of atelectasis and length of hospital stay. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2014;20(2):69–77. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
63. Lewis L.K., Williams M.T., Olds T.S. The active cycle of breathing technique: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2012;106(2):155–172. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
64. Almeida E.P.M., Almeida J.P., Landoni G., Galas F.R.B.G, Fukushima J.T., Fominskiy E., Brito C.M.M. et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2017;119(5):900–907. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
65. Mitchinson A.R., Kim H.M., Rosenberg J.M., Geisser M., Kirsh M., Cikrit D., Hinshaw D.B. Acute postoperative pain management using massage as an adjuvant therapy. A randomized trial. *Archives Surgery* 2007;142(12):1158–1167. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
66. Kukimoto Y., Ooe N., Ideguchi N. The Effects of Massage Therapy on Pain and Anxiety after Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Manag Nurs* 2017;18(6):378–390. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
67. Swarm R.A., Abernethy A.P., Anghelescu D.L., Benedetti C., Buga S., Cleeland C. et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(8):992–1022. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
68. Cho I., Son Y., Song S., Bae Y.J., Kim Y.N., Kim H.-I., Lee D.T., Hyung W.J. Feasibility and Effects of a Postoperative Recovery Exercise Program Developed Specifically for Gastric Cancer Patients (PREP-GC) Undergoing Minimally Invasive Gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2018;18(2):118–133. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
69. Shin K.Y., Guo Y., Konzen B., Fu J., Yadav R., Bruera E. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5):63–S68. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
70. Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A., Steed L., Rosario D.J., Robb K.A. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110:831–841. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
71. Hunter E.G., Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol* 2013;32(4):443–456. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
72. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 240 с. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
73. Hu C., Zhang H., Wu W. et al. Acupuncture for Pain Management in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016:1720239. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
74. O'Neill L.M., Guinan E., Doyle S.L., Bennett A.E., Murphy C., Elliott J.A., O'Sullivan J., Reynolds J.V., Hussey J. The RESTORE Randomized Controlled Trial Impact of a Multidisciplinary Rehabilitative Program on Cardiorespiratory

- Fitness in Esophagogastric cancer Survivorship. *AnnSurg* 2018;268:747–755. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
75. Ajani J.A., D'Amico T.A., Almhanna K., Bentrem D.J., Chao J., Das P., Denlinger C.S., Fanta P., Farjah F., Fuchs C.S., Gerdes H. et al. Gastric Cancer. Version 3. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNatIComprCancNetw* 2016 Oct;14(10):1286–1312. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
76. Kripp M., Heußner A.L., Belle S., Gerhardt A., Merx K., Hofmann W.K., Hofheinz R.D. Does physical activity improve quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy? *Oncol Res Treat* 2015;38(5):230–6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
77. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C. et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:961–968. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
78. Bland K.A., Zadavec K., Landry T., Weller S., Meyers L., Campbell K.L. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: A systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019 April;136:79–85. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
79. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26:1019–1028. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
80. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1289–1304. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
81. Westphal J.G., Schulze P.C. Exercise training in cancer related cardiomyopathy. *J Thorac Dis* 2018 Dec;10(Suppl35):S4391–S4399. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
82. Kinkead B., Schettler P.J., Larson E.R., Carroll D., Sharenko M., Nettles J., Edwards S.A., Miller A.H., Torres M.A., Dunlop B.W., Rakofsky J.J., Rapaport M.H. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. *Cancer* 2018 Feb 1;124(3):546–554. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
83. Lee J.M., Look R.M., Turner C., Gardiner S.K, Wagie T., Douglas J., Sorenson L., Evans, Kirchner S., Dashkoff C., Garrett K., Johnson N. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology* 2012 May 30;5suppl:9019–9019. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
84. Rick O., von Hehn U., Mikus E., Dertinger H., Geiger G. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics* 2016;38(2):85–94. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
85. Kılınc M., Livanelioğlu A., Yıldırım S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med* 2014 May;46(5):454–60. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)

86. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J., Treister N.S., Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Send to PLoS One* 2014 Sep 8;9(9):e107418. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
87. Guo W.C., Wang F. Effect of nerve electrical stimulation for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51):e13620. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
88. Ross M., Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017 (1);21(2):226–233. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)
89. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer* 2017; 78: 122–132. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356634>)

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Анурова О.А.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии человека ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Архири П.П.**, к.м.н., врач-хирург отделения хирургического № 6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
3. **Болотина Л.В.**, д.м.н., зав. отделением химиотерапии НМИЦ радиологии им. П.А.Герцена.
4. **Владимирова Л.Ю.**, д.м.н. профессор, заведующая отделением Ростовского Онкологического Института.
5. **Гамаюнов С.В.**, Заведующий отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
6. **Мазуренко Н.Н.**, профессор, д.м.н., заведующая отделением онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
7. **Мещеряков А.А.**, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
8. **Никулин М.П.**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
9. **Носов Д.А.**, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва.
10. **Поддубная И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.
11. **Рябов А.Б.**, Заместитель Генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Стилиди И.С.**, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения хирургического № 6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
13. **Фалалеева Н.А.**, Заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
14. **Феденко А.А.**, заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
15. **Филоненко Д.А.**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

16. **Хомяков В.М.**, заведующий Торакоабдоминального хирургического отделения Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
17. **Цымжитова Н.Ц.**, к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевой диагностики НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Блок по медицинской реабилитации:**

1. **Бутенко Алексей Владимирович** – врач-онколог, главный врач НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, председатель Ассоциации специалистов онкологической реабилитации (АСОР), д.м.н., профессор
2. **Кончугова Т.В.**, д.м.н., профессор, врач-физиотерапевт, заведующая отделом преформированных физических факторов ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» МЗ РФ.
3. **Обухова О.А.**, к.м.н., врач-физиотерапевт, заведующий отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), член Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN).
4. **Семиглазова Т.Ю.**, д.м.н., доцент, заведующий отделом - ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
5. **Степанова А.М.**, заместитель директора по науке, заведующий отделением реабилитации Частный многопрофильный диагностический и реабилитационный центр «Восстановление».
6. **Филоненко Е.В.**, д.м.н., профессор, заведующий центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-онколог.

#### **Блок по организации медицинской помощи:**

1. 1. 1. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
2. **Иванов С.А.**, д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Невольских А.А.**, д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Хайлова Ж.В.**, д.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

**Конфликта интересов нет.**

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиологи;
- врачи-генетики.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

<b>Уровень достоверности доказательств</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>Уровень достоверности доказательств</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных контролируемых исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

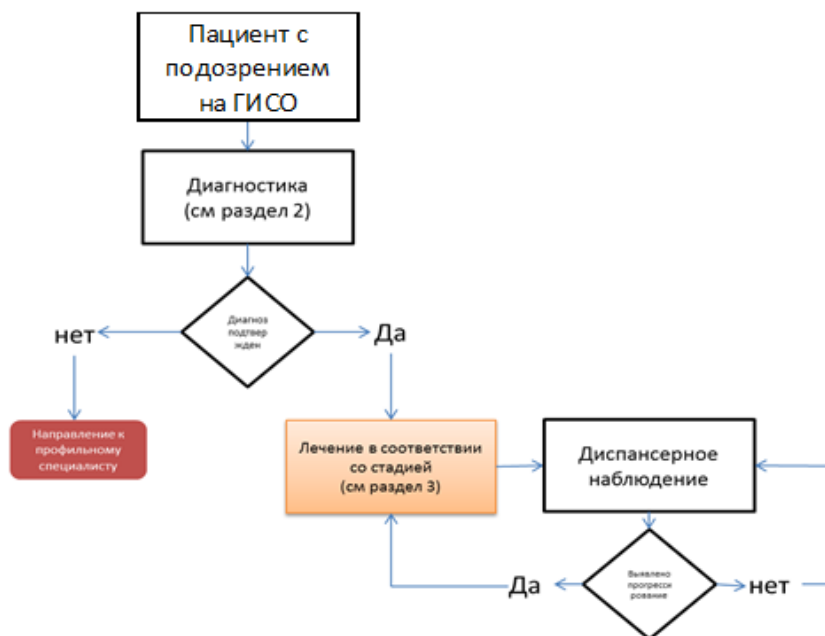


## **Приложение А3. Связанные документы**

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больных с ГИСО



# Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации при осложнениях таргетной терапии – связаться с лечащим врачом.

## 1. При повышении температуры тела 38 °С и выше:

- начать прием антибиотиков: по рекомендации лечащего врача.

## 2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта по рекомендации лечащего врача.

## 3. При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- принимать препараты по рекомендации лечащего врача.

## 4. При тошноте:

- принимать препараты по рекомендации лечащего врача.

## 5. При отеках:

- принимать препараты по рекомендации лечащего врача.

# Приложение Г.

## Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

Название на русском языке: Критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1).

Оригинальное название (если есть): Response evaluation criteria in solid tumors 1.1.

Оригинальная публикация: Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-247.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение.

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях № 46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента здравоохранения города Москвы и доступны на веб-сайте [http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46\\_2018\\_recist\\_11.pdf](http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf) ([http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46\\_2018\\_recist\\_11.pdf](http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf)). Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.