



Клинические рекомендации

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

МКБ 10: **C15 – C20; C48**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP551**

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

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __
_____201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	11
3. Лечение.....	14
4. Реабилитация	20
5. Профилактика	21
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	21
Критерии оценки качества медицинской помощи	21
Список литературы.....	23
Приложение А1. Состав рабочей группы	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Связанные документы	28
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	28
Приложение В. Информация для пациентов	29
Приложение Г.	30

Ключевые слова

- Гастроинтестинальная стромальная опухоль
- Тирозинкиназные ингибиторы
- Иматиниб
- Сунитиниб
- Регорафениб

Список сокращений

ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы

КГТ – рецептор стволового фактора роста

PDEGFRA – рецептор А тромбоцитарного фактора роста

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

WT – дикий тип (wild type)

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

ЕМЕА – регион, включающий в себя Европу, Ближний Восток и Африку ([Europe](#), the [Middle East](#) and [Africa](#))

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология

Гастроинтестинальные стромальные опухоли в основном имеют спорадический характер. 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 (Wild type). При исследовании более широких профилей генов выявлено, что стромальные опухоли с WT являются разнородной группой с активирующими мутациями BRAF, RAS, SDH, NF1 и другие. Наследственный тип ГИСО встречается крайне редко [1-8].

1.3 Эпидемиология

ГИСО являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1.0 - 1,5 случая на 100 тысяч человек в год. Заболеваемость в России не известна [9].

1.4 Кодирование по МКБ 10

Анатомические области и отделы

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 брюшинного пространства

C48.1 – Злокачественное новообразование брыжейки, большого и малого сальников

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация ГИСО (2010)

- I. Веретеночлеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли**
 - a. Склерозирующие веретеночлеточные опухоли
 - b. Палисадно-вакуолизованные веретеночлеточные опухоли
 - c. Гиперчлеточные веретеночлеточные опухоли
 - d. Саркоматозные веретеночлеточные опухоли
- II. Эпителиоидночлеточные стромальные опухоли**
 - a. Склерозирующие эпителиоидные опухоли с синцитиальной структурой
 - b. Эпителиоидные опухоли с гнездчатой структурой
 - c. Эпителиоидные гиперчлеточные стромальные опухоли
 - d. Эпителиоидные саркоматозные опухоли
- III. Смешанные стромальные опухоли (10%)**

* Чаще всего (70%) встречаются веретеночлеточные стромальные опухоли. ГИСО веретеночлеточного подтипа состоят из вытянутых члеток, формирующих пучкообразные структуры, более чем 90% случаев ассоциированы с KIT мутациями и лучше отвечают на терапию ТКИ.

** Для эпителиоидночлеточных стромальных опухолей характерны округлые и овальные члетки с эозинофильной или амфифильной цитоплазмой, формирующие солидно-альвеолярные структуры и члеточные «гнезда». Они встречаются реже (20%), и, как правило, ассоциированы с WT и PDGFRA мутациями.

*** Смешанный подтип встречается примерно в 10% случаев и характеризуется сочетанием как веретеноччлеточных, так и эпителиоидноччлеточных участков.

1.6 Стадирование

1.6.1 Стадирование гастроинтестинальных стромальных опухолей по системе TNM7 (2010)

Для стадирования гастроинтестинальных стромальных опухолей используется TNM классификация с последующей группировкой по стадиям (7-е издание 2010 г.)

Примечание: основными прогностическими факторами являются: митотический индекс, размер и локализация опухоли. В основу стадирования включены размер опухоли и митотический индекс. Митотический индекс для ГИСО определяют как количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа (общая площадь 5 мм²), используя объектив 40х. (табл. 1 и 2)

Символ T содержит следующие градации:

TX – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – отсутствие данных о первичной опухоли

T1 – опухоль не более 2 см

T2 – опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T4 – опухоль более 10 см. в наибольшем измерении

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

NX – региональные лимфоузлы не могут быть оценены*

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

* При ГИСО метастазы в регионарные лимфоузлы встречаются редко, поэтому в тех случаях, когда статус лимфоузлов не может быть оценен клинически и морфологически, рассматривают как N0 вместо Nx или pNx.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 – нет отдаленных метастазов M1 – есть отдаленные метастазы

Митотический индекс*

Низкий митотический индекс - не более 5 митозов в 50 полях зрения

Высокий митотический индекс - более 5 митозов в 50 полях зрения

* Стадирование ГИСО также зависит и от митотического индекса опухоли. Митотический индекс для ГИСО определяют по количеству митозов в 50 полях зрения (на общей площади 5 мм²) при большом увеличении микроскопа, используя объектив 40х.

Из-за более благоприятного прогноза при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, и распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций

Группировка по стадиям представлена в таблице 1 и 2:

Таблица 1. Распределение по стадиям ГИСО желудка*

Стадия IA	T1,T2	N0	M0	Митотический индекс
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий
Стадия II	T1,T2	N0	M0	Низкий
	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Высокий
Любая T	Любая N	M1		Любой
				Любой

Таблица 2. Распределение по стадиям ГИСО внежелудочной локализации**

Стадия I	T1,T2	N0	M0	Митотический индекс
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Низкий
	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IIIB	T2,T3,T4	N0	M0	Низкий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Высокий
	Любая T	Любая N	M1	Любой
				Любой

* Критерии стадирования опухолей желудка можно применить для первичных ГИСО сальника.

** Критерии стадирования опухолей тонкой кишки можно применить для первичных ГИСО остальных внежелудочных локализаций.

Однако в данной классификации не учитываются такие значимые прогностические факторы, как наличие опухолевых клеток по линии резекции и разрыв капсулы опухоли. Эти критерии необходимо учитывать как крайне неблагоприятные факторы прогноза, в основном для решения вопроса об использовании адьювантной терапии иматинибом.

В связи с этим клиницистами, помимо установления стадии, у пациентов с локализованным и местно-распространенным процессом используются различные схемы оценки риска прогрессирования заболевания. Оптимальной для решения вопроса о применении адьювантной терапии иматинибом является схема, предложенная Н. Joensuu в 2008г или Miettinen M. и Lasota J. в 2006. 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 №3. Риск прогрессирования заболевания (Н. Joensuu, 2008)

Риск	Размер опухоли, см	Митотический индекс	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 №4. Риск прогрессирования болезни после хирургического лечения у больных с резектабельными ГИСО (по Miettinen, 2006)

Параметры опухоли		Риск прогрессирования болезни			
Размер опухоли	Митотический индекс	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли 12-ПК	Опухоли прямой кишки
≤2см	≤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%	24%	34%	57%

		(низкий)	(промежуточный)	(высокий)	(высокий)
>10см	≤5 в 50 ПЗ	12%	52%		
		(промежуточный)	(высокий)		
≤2см	>5 в 50 ПЗ	0%	50%	а	54%
		(нет)	(высокий)		(высокий)
>2≤5	>5 в 50 ПЗ	16%	73%	50%	52%
		(промежуточный)	(высокий)	(высокий)	(высокий)
>5≤10	>5 в 50 ПЗ	55%	85%	86%	71%
		(высокий)	(высокий)	(высокий)	(высокий)
>10см	>5 в 50 ПЗ	86%	90%		
		(высокий)	(высокий)		

а) риск не известен, тем не менее, опухоли тонкой кишки характеризуются плохим прогнозом

б) разрыв опухоли является фактором высокого риска и требует назначения адъювантной терапии

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

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

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр с оценкой нутритивного статуса.

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

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять: развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи.

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

2.4 Инструментальная диагностика

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

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

- Патоморфологический диагноз устанавливается на основании гистологического и обязательного иммуногистохимического исследования (CD117 и/или DOG1) биоптата или хирургически удаленной опухоли. В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях необходим анализ мутационного статуса опухоли.
- Рекомендуется выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) при локализации опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке и тотальную колоноскопию (при ГИСО ободочной кишки).

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

- Рекомендуется выполнить УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для оценки распространенности опухолевого процесса.

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

- Рекомендуется выполнить КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием.

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

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

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки

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

- . Рекомендуется выполнить МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием при локализации опухоли в малом тазу или подозрении на ГИСО прямой кишки.

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

Комментарий: Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется как уточняющий метод у пациентов с опухолевым поражением желудка или прямой кишки, а также для определения объема поражения печени (в частности, у больных с противопоказаниями к использованию рентгеноконтрастных препаратов).

- Рекомендуется выполнить позитронно-эмиссионную томографию ПЭТ.

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

Комментарий: *позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выполняется для оценки метаболического эффекта лечения, а также может применяться при сомнительных результатах компьютерной томографии.*

- Рекомендуется выполнить пункционную биопсию опухоли под контролем УЗИ/КТ с целью морфологической верификации опухоли.

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

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 больных с гигантскими размерами опухоли и/или местно-распространенным процессом core-биопсия допустима для гистологической верификации диагноза с целью определения показаний к предоперационной терапии иматинибом.*

- Рекомендуется выполнить ЭКГ.

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

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)**2.5 Иная диагностика**

- В CD117 и/или DOG1 негативных опухолях анализ мутационного статуса генов KIT (экзоны 9,11,13 и 17) и PDGFRA (12, 14 и 18) может подтвердить диагноз ГИСО.

Учитывая, что анализ мутационного статуса имеет чрезвычайно важное значение в оценке эффективности таргетной терапии и прогноза, генетическое исследование рекомендуется брать за стандарт обследования больных с ГИСО.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- Рекомендуется проводить гистологическое и обязательно иммуногистохимическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
 1. Локализация опухоли;
 2. Размеры опухоли;

3. Гистологический подтип клеточного строения 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 поражённых лимфоузлов);
7. Уровень экспрессии Ki 67;
8. Степень лечебного патоморфоза, при наличии предшествующего комбинированного лечения;
9. Уровень экспрессии других маркеров: CD117, CD 34, гладкомышечного актина, десмина, DOG1, NSE и др;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

3. Лечение

3.1 Лечение больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО

- У больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО хирургическое лечение рассматривается как основной метод лечения. [12].

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

Комментарии: у больных с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания дополнительно проводится адъювантная/неадъювантная терапия иматинибом.

- При опухолях менее 2 см с локализацией опухоли в желудке и двенадцатиперстной кишке допустимо динамическое наблюдение. 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 [12].

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

Комментарии: у больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта размером ≤ 2 см эндоскопическая биопсия затруднительна. При этом удаление опухоли является единственным надёжным 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-х см) хирургическое или лапароскопическое удаление является стандартным подходом.

- Стандартом лечения локализованных форм ГИСО является радикальное хирургическое удаление опухоли. Больным с ГИСО оправданы выполнение экономных резекций, отступая от макроскопически видимого края опухоли не менее чем на 2 см. [13, 14,15,16,17,18].

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

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. Лапароскопическое удаление возможно при небольших размерах опухоли до 5.0 см. квалифицированной эндоскопической бригадой с соблюдением онкологических принципов абластики. Профилактическая резекция большого сальника, как основной локализацией перитонеальных метастазов оправдана, однако рандомизированных исследований, оценивающих ее эффективность, не проводилось.

- При выявлении опухолевых клеток по краю резекции (R1) возможно выполнение повторной операции с учетом всех клинических факторов прогноза [14].

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

- У функционально неоперабельных больных (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения либо симптоматической терапии.

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

- При осложненных формах заболевания (желудочно-кишечное или внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость) рекомендуется хирургическое лечение по экстренным показаниям.

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

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

3.1.1 Неoadьювантная терапия иматинибом

- При сомнительной резектабельности опухоли и местно-распространенном процессе рекомендована предоперационная терапия иматинибом 400 мг в сутки непрерывно [19].

Комментарии: хирургическое лечение целесообразно выполнить на максимальном эффекте, который обычно достигается через 6-12 месяцев лечения с последующим продолжением лечения в течение 3 лет. Неoadьювантная терапия иматинибом позволяет увеличить долю радикальных R0 резекций до 87% [19].

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

- 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 иматинибом

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

- **Больным с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания** показана адьювантная терапия иматинибом 400 мг в сутки в течение 3 лет [20,21].

Комментарий: согласно рандомизированному исследованию (*Scandinavian Sarcoma Group - SSGXVIII*) адьювантная терапия в течение 3 лет достоверно улучшила безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адьювантной терапией в течении 1-го года у больных с высоким риском прогрессирования заболевания. По предварительным данным нерандомизированного исследования *PERSIST-5* адьювантная терапия иматинибом в течении 5 лет улучшает показатели выживаемости по сравнению с трехлетним периодом.

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

- **Больным с низким и очень низким риском прогрессирования заболевания** адьювантная терапия не показана [20,21].

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

3.2 Лечение больных с метастатическими ГИСО

- У больных с метастатическими ГИСО основным методом лечения является таргетная терапия ТКИ [22].

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

Комментарии: гастроинтестинальные стромальные опухоли резистентны к традиционной химио- и лучевой терапии. ТКИ показали высокую эффективность у больных 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. Хирургическое лечение у этих больных рассматривается как дополнительный метод на фоне эффективной терапии иматинибом и последующих линий лечения.

- При исходно резектабельных метастатических очагах лечение необходимо рекомендовано начать с лекарственным лечением ТКИ и хирургическое лечение рассматривается как опция на фоне эффективной таргетной терапии. [23,24,25,26,27]

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

3.2.1 Иматиниб – препарат первой линии лечения больных с метастатическими ГИСО

- Как стандарт первой линии лечения больных с метастатическими ГИСО рекомендовано применять иматиниб 400 мг ежедневно.

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

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. Приём 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 приёма 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 мг/сутки до 300 мг/сутки и с 800 мг/сутки до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. При 3-кратном увеличении билирубина (от верхней границы нормы) или 5-кратном увеличении трансаминаз приём иматиниба также следует прекратить. Возобновление приёма возможно при снижении уровня билирубина до менее чем 1,5 норм (от верхней границы нормы), печёночных ферментов до менее чем 2,5 норм с редукцией дозы иматиниба на 25%: с 400 мг/сутки до 300 мг/сутки и с 800 мг/сутки до 600 мг/сутки в зависимости от принимаемой дозы. Следует учитывать, что эффективность/токсичность иматиниба может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента CYP3A4. Таким образом, неэффективность иматиниба может быть вызвана длительным совместным приемом с индукторами CYP3A4.*

- При выявлении мутации в 9 экзоне KIT показана терапия иматинибом 800 мг ежедневно [25,27].

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

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 [12]. 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 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 больных ГИСО с мутациями в 9 экзоне KIT.*

- При мутации D842V гена PDGFRA лечение иматинибом не рекомендовано, поскольку препарат не эффективен

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

Комментарии: *отсутствие эффекта терапии иматинибом отмечается и при других мутациях в тирозинкиназных доменах 13-го и 17-го экзонов KIT и 14-го и 18-го экзонов PDGFRA. 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.*

- При прогрессирования на фоне иматиниба в дозе 400 мг/сутки, увеличение дозы препарата до 800 мг/сутки может быть эффективным. В таком случае режим приема препарата составляет 400 мг 2 раза в день.

Комментарии: *иматиниб рекомендовано применять непрерывно до убедительных признаков прогрессирования опухоли. Прерывание лечения приводит к прогрессированию заболевания.*

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

- Имеются данные об эффективности хирургического лечения на фоне эффективной терапии ТКИ у больных с метастатическими ГИСО

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

Комментарии: *Обычно операции выполняются на максимальном эффекте, который достигается через 6-12 месяцев терапии иматинибом. После выполнения циторедуктивных операций рекомендовано возобновить приём иматиниба, даже в случаях полной циторедукции.*

- При очаговом прогрессировании (рост отдельных метастатических узлов на фоне стабильного или эффективного состояния остальных метастазов), возможно выполнение циторедуктивных операций с целью их удаления с дальнейшим продолжением терапии иматинибом.

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

Комментарии: *при развитии генерализованного прогрессирования на фоне терапии иматинибом, выполнение циторедуктивных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов.*

3.2.2 Сунитиниб – препарат второй линии лечения больных с метастатическими ГИСО

- Стандартом второй линии лечения больных с метастатическими ГИСО, резистентных к иматинибу, является сунитиниб 50 мг ежедневно в течение 4-х недель с 2-хнедельными интервалами (режим 4 недели/2 недели) [33,34,35]

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

Комментарии: *сунитиниб принимается внутрь за один прием независимо от приёма пищи. Альтернативным режимом лечения является сунитиниб 37,5 мг ежедневно без*

перерыва. Данный режим лечения обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности.

- При необходимости совместного приема сунитиниба с ингибиторами или индукторами фермента СYP3A4, может проводиться уменьшение или увеличение дозы препарата.

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

Комментарии: *следует учитывать, что эффективность/токсичность сунитиниба, также как и у иматиниба, может существенно изменяться при совместном применении с индукторами/ингибиторами фермента СYP3A4.*

- При эффективности лечения или на фоне очагового прогрессирования заболевания возможно также рассмотреть вопрос о циторедуктивной операции.

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

3.2.3 Регорафениб – препарат третьей линии лечения больных с метастатическими ГИСО

- Стандартом лечения третьей линии больных с метастатическими ГИСО, резистентных к иматинибу и сунитинибу, является регорафениб в дозе 160 мг ежедневно в течение 3-х недель с перерывом на одну неделю. Препарат улучшил время до прогрессирования на 4.8 месяца (режим 3 недели/1 неделя) [36].

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

- При прогрессировании заболевания на фоне лечения иматинибом, сунитинибом и регорафенибом пациентам рекомендуется участие в клинических исследованиях новых таргетных препаратов

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

- Возможно повторное назначение иматиниба, если не доступны какие-либо другие методы лечения (в качестве последней линии лечения). Даже при формальной неэффективности, иматиниб может замедлять рост опухоли.

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

3.3 Оценка эффективности терапии

- Оценка эффективности должна проводиться опытным врачом лучевой диагностики, каждые 3-6 месяцев.

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

Комментарии: *наиболее информативным методом оценки эффективности лечения ГИСО является компьютерная томография с в/в контрастированием. Одним из*

основных критериев оценки эффективности лечения является плотность опухоли. Увеличение размеров очагов с одновременным уменьшением их плотности является проявлением эффективности лечения. Проявлениями прогрессирования опухоли может быть увеличение плотности очагов без увеличения размеров, например, прогрессирование по типу «узел в узле». Длительная стабилизация болезни при лечении ГИСО расценивается как эффективное лечение.

- ПЭТ показала высокую чувствительность и может быть полезна, например, в ранней оценке эффективности лечения ТКИ.

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

3.4 Симптоматическая терапия

- Пациентам с кровотечением рекомендуется выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза проводится экстренное хирургическое вмешательство.

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

- При опухолевом стенозе рекомендуется установка саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза или оперативное лечение (колостомия/илеостомия/гастроэнтеростомия)

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

- В лечении болевого синдрома рекомендуется проведение медикаментозной терапии, локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома [ссылка на источник].

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

Комментарии: целью так называемой «наилучшей поддерживающей терапии» (*best supportive care*) является профилактика и облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких, независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае ГИСО меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

4. Реабилитация

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

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

5. Профилактика

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения:

В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 3-6 месяца, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 месяцев. 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.

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 грудной и брюшной полости с в/в контрастированием каждые 6-12 мес. в зависимости от риска прогрессирования.

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

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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренной хирургии	IV	C
2.	Выполнена оценка факторов риска прогрессирования у больных со II стадией заболевания	Ia	A
3.	Наличие назначения на определение статуса генов RAS в случае метастатической болезни (IV стадия) и, если ранее тест не выполнялся)	Ia	A
4.	Выполнена консультация хирурга-гепатолога	IIIb	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	перед началом 1 курса химиотерапии (случае, если пациенту показано проведение химиотерапии и/или таргетной терапии при поражении метастазами только печени)		
5.	Выполнение инфузий 5-фторурацила через центральный венозный доступ (если пациенту проводится 46 часовая в/в инфузия 5-фторурацила)	IV	C
6.	Наличие назначений обследования перед хирургическим лечением в соответствии с рекомендациями	IV	C
7.	Выполнение хирургического лечения в объёме, соответствующем указанным в рекомендациях	IV	C
8.	Выполнение анестезии в соответствии с объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента	IV	C
9.	Отсутствие незапланированной интраоперационной травмы соседних органов (магистральных сосудов, мочеточников, мочевого пузыря, селезенки, тонкой кишки) (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
10.	Выполнение гистологического исследования удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
11.	Выполнение периоперационной антибиотикопрофилактики (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
12.	Выполнение тромбопрофилактики послеоперационных осложнений (при условии отсутствия противопоказаний к её проведению; у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	Ia	A
13.	Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
14.	Отсутствие незапланированного инородного тела в области операционного поля (у больных, кому выполнено хирургическое лечение)	IV	C
15.	Выполнение химиотерапии 1 курса не позже 28 дня от выявления метастатической болезни или	IV	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	хирургического удаления первичной опухоли при наличии метастазов (в отсутствии послеоперационных осложнений)		
16.	Выполнение 1 курса адъювантной химиотерапии не позже 28 дней от хирургического лечения (у пациентов, кому показано проведение адъювантной химиотерапии, при условии отсутствия послеоперационных осложнений)	IIIb	B
17.	Выполнение хирургического лечения в течение 14 дней с момента госпитализации (перевода) в хирургическое отделение (в случае если состояние больного тяжелое ECOG 3-4, этот период мог быть увеличен до 28 дней)	IV	C

Список литературы

- Hirota, S. *et al.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279, 577–580 (1998).
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol. J. Pathol.* – 2003. - № 54, - P. 3–24.
- П.П. Архири, Н.Ц. Цымжитова, И.С. Стилиди, И.В. Поддубная, М.П. Никулин, И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко. Клиническое и прогностическое значение мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи № 1-2013. С – 42 – 46.
- Peter Arhiri, Ivan S. Stilidi, I. Poddubnaya, Maxim P. Nikulin, N. Tsymzhitova, N. N. Mazurenko. Clinical significance of mutational status in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 20501).
- Corless, C. L., Barnett, C. M., & Heinrich, M. C. (2011). Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*, 11(12), 865-878.
- Corless CL, Biology of gastrointestinal stromal tumors. / Fletcher JA, Heinrich MC. *J. Clin. Oncol.* 2004. – Vol. 22, - P. 3813–3825.
- Christopher L. Corless, Christine M. Barnett, Michael C. Heinrich. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*, 2011; doi:10.1038/nrc3143.
- Lasota J. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). / Miettinen M. // *Semin. Diagn. Pathol.* 2006. – Vol. 23, - P. 91–1
- Никулин М.П., Стилиди И.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению. Современная онкология. Экстра выпуск 2007. - С. 3-50.
- Joensuu Heikki. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology* (2008) 39, 1411-1419.
- Agaimy A. Minute, Wunsch PH, Hofstaedter F. Gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007. – Vol. 31, - P. 113–120.

12. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med. – 2006. —№ 130, - P.1466 – 1476.
13. Стилиди И.С., П. П. Архири, М. П. Никулин. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местнораспространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями / Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, - 2010, - 21,(1), - С 77 – 82.
14. П.П. Архири, И. С. Стилиди, И.В. Поддубная, С.Н. Неред, М. П. Никулин, В. Ю. Боян, О.Б. Абу-Хайдар, И.Н.Перегородиев, С.А. Меликов, Н. Ц. Цымжитова. Эффективность хирургического лечения больных с локализованными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Российский онкологический журнал № 5, 2016, Том 21, С 233-237
15. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004; - №11, -P. 465–475.
16. De Matteo R.P, Heinrich M.C, El-Rifai. W.M Clinical management of gastro-intestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum. Pathol. J.- 1999. - № 30, - P. 1213-20.
17. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; - Vol.231, - P.51–8.
18. 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.;
19. Piotr Rutkowski. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience / Alessandro Gronchi, Peter Hohenberger, Sylvie Bonvalot, Patrick Schoffski, Sebastian Bauer, Elena Fumagalli, Pawel Nyckowski, Buu-Phuc Nguyen, Jan Martijn Kerst, Marco Fiore, Elzbieta Bylina, Mathias Hoiczkyk, 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 // Ann Surg Oncol (2013) 20:2937–2943.
20. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C. et al. Relation of 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. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 10006.
21. 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. Vol. 29. № 18. Suppl. Abstract LBA1.
22. Blay J.Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. Cancer Treat. Rev. 2011. Vol. 37. № 5. P. 373–384.
23. Casali, PG, Jost, L, Reichardt, P, Schlemmer, M, Blay, JY, 2008. "ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up," Ann Oncol., 19 Suppl.2, pp.35-38.
24. Blanke CD, Demetri GD, 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.

25. 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. Vol. 11. № 10. P. 942–949.
26. Van Glabbeke M. Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 28, N7, March 1, 2010, p.1247-1253.
27. Verweij J., Casali P.G, Zalcberg J. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004, - Vol.364, - P.1127-34.
28. Antonescu C. R. Acquired Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Occurs Through Secondary Gene Mutation. / Besmer Peter, Tianhua Guo, Knarik Arkun, Glory Hom, Beata Koryotowski, Margaret A. Leversha, Philip D. Jeffrey, Diann Desantis, Samuel Singer, Murray F. Brennan, Robert G.Maki, Ronald P. DeMatteo // *Clin Cancer Res* 2005. - Vol.1, - P. -4182-4190.
29. Mudan S.S., Conlon K.C, Woodruff J.M. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection.. *Cancer* 2000; - Vol.88, - P.66-74.
30. Raut C.P., Posner M, Desai J, Morgan J.A, George S, Zahrieh D, Fletcher C.D, Demetri G.D, Bertagnolli M.M. [Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors](#). *J. Clin. Oncol.* 2006 May 20; -Vol.24, - №15, - P.2325-31.
31. Rutkowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. / Nowecki Z, Nyskowski P // *J Surg Oncol* 2006, - №93, -P. 304–311.
32. И.С. Стилиди, П. П. Архири, М. П. Никулин. Хирургическое лечение больных с рецидивными и метастатическими стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии* 4-2011, Т57, стр.508-512
33. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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.
34. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 33. P. 5352–5359.
35. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistance (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J. Clin .Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2006. Vol. 24. № 18S. Suppl. Abstract. 9502.
36. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK 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.

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. Мазуренко Н.Н. профессор, д.м.н., заведующая отделением онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. Мещеряков А.А. к.м.н. ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
5. 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;
6. Носов Д. А., д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва
7. Поддубная И.В. академик РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;
8. 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;
9. 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
10. 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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-генетики;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

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

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

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных

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

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

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

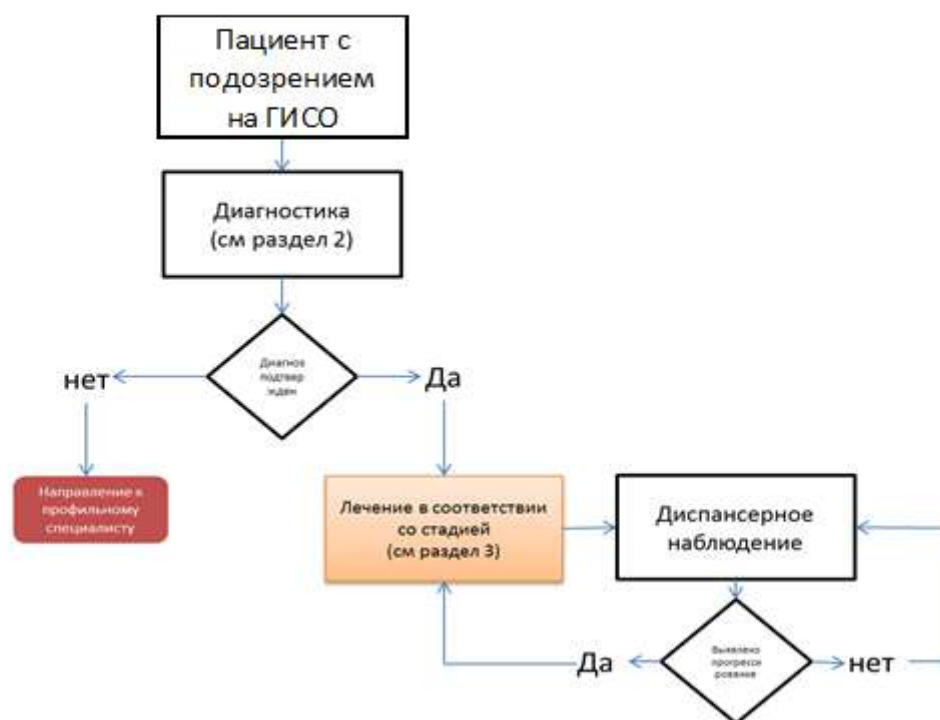
Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы**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 химиотерапевтом.

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

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2). При стоматите.

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

3). При диарее.

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

4). При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

5). При отеках.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

Приложение Г.