



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST)

P. G. Casali¹ & J.-Y. Blay²

¹Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

²INSERM U590, Claude Bernard University and Department of Oncology,
Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

Заболееваемость

- GIST являются редкими опухолями. Средний показатель заболеваемости, приблизительно, составляет 1,5 случая на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

- В случае, когда GIST представлены маленькими эзофаго-гастральными или дуоденальными узлами размером ≤ 2 см в диаметре, выполнение эндоскопической биопсии может оказаться затруднительным, и лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия может быть единственным методом постановки гистологического диагноза. Многие из этих маленьких узлов могут быть представлены GIST с низким риском прогрессирования или являться незлокачественными новообразованиями. Поэтому стандартным подходом к этим пациентам является выполнение эндоскопической ультрасонографии и последующее динамическое наблюдение. При увеличении опухоли в размерах, пациентам выполняется лапароскопическая/лапаротомическая эксцизия. Альтернативой может стать, принятое совместно с пациентом, решение о выполнении диагностической операции с целью получения гистологического материала и последующей верификацией диагноза.
- При наличии опухолевых образований > 2 см в диаметре стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии, потому что, в случае диагноза GIST, пациенты могут войти в группу более высокого риска.
- При локализации узлов в ректальной или ректо-вагинальной областях стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии после ультрасонографической оценки, независимо от размера опухоли. Это обусловлено тем, что данная локализация обуславливает более высокий риск и местное распространение патологического процесса более критично для выполнения оперативного вмешательства. Тем не менее, в случаях с малым объемом поражения, альтернативой может стать стратегия динамического наблюдения, обсуждаемая совместно с пациентом.
- При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической/лапаротомической эксцизии.
- У пациентов с массивным опухолевым образованием, особенно в тех случаях, когда оказание оперативного пособия, вероятно, будет сопровождаться выполнением резекции висцеральных органов, методом выбора является выполнение множественных тонкоигольных core-биопсий. Это может позволить лучше спланировать объем оперативного вмешательства согласно гистологическому диагнозу и поможет избежать проведения операции при тех заболеваниях, когда это будет нежелательно (например, лимфомы, мезентериальный фиброматоз, герминогенные опухоли). Если процедура выполнена правильно,

то риск контаминации брюшины незначителен. Учитывая риск нежелательных осложнений, например, повреждение мочевого пузыря и попадание его содержимого в брюшную или тазовую полости, биопсия должна выполняться в специализированном центре. Проведение экстренной лапароскопической/лапаротомической эксцизии является альтернативным методом и основывается на индивидуальном подходе, особенно в тех случаях, когда возможности хирургического вмешательства ограничены.

- У пациентов с метастатической болезнью обоснованным является выполнение биопсии метастатических очагов, и, как правило, не возникает необходимости в диагностической лапаротомии.
- Образцы опухоли должны быть фиксированы в формалине. Следует избегать применения Боуновской фиксации, т.к. она снижает возможность выполнения молекулярного анализа на фиксированных образцах. Рекомендуется также выполнение заморозки тканевых образцов, потому что новые молекулярные методы патоморфологической диагностики могут быть использованы позднее. Должно быть подписано соответствующее информированное согласие, позволяющее выполнять более поздний анализ и дальнейшие исследования замороженных тканевых образцов.
- Патолого-анатомический диагноз GIST основывается на данных морфологии и иммуногистохимического анализа. В основном, встречаются CD117 позитивные GIST, хотя около 5% истинных GIST могут являться CD117 негативными. Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117 окрашивания.
- Митотический индекс имеет прогностическое значение и должен быть выражен числом митозов в полях зрения (50HPF).
- Мутационный анализ для известных мутаций, включая мутации в KIT и PDGFRA генах, может подтвердить диагноз GIST в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117 негативные GIST). Кроме того, мутационный анализ имеет предсказывающее и прогностическое значение, поэтому он рекомендован в составе обязательных диагностических исследований для всех случаев GIST. Для обеспечения большей доступности и качества мутационного анализа необходима централизация молекулярных исследований в рамках наиболее опытной и подготовленной лаборатории.

Стадирование и оценка риска

- Риск возникновения рецидива может быть оценен на основании некоторых стандартных прогностических факторов: митотический индекс, размер опухоли, локализация опухоли, края резекции (включая разрыв капсулы опухоли).
- Прогностические значения размера опухоли и митотического индекса рассмотрены в Консенсусе по классификации риска за 2002 год (Consensus risk classification 2002). В одном эпидемиологическом исследовании была установлена корреляция между этими факторами и прогнозом заболевания. Было также показано, что пациенты в группе высокого риска имеют намного худший прогноз, чем другие. Группы очень низкого и низкого рисков имеют относительно благоприятный прогноз. Группа промежуточного риска, вероятно, не достаточно хорошо дифференцирована и включает случаи как низкого, так и высокого риска.
- Предложенная позднее классификация риска, в дополнение к митотическому индексу и размеру опухоли, включает локализацию опухолевого очага. В особенности это отражает тот факт, что GIST с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем GIST тонкой или прямой кишки. Оценка риска производится в подгруппах и основывается на единственном ретроспективном анали-

зе, и, следовательно, нуждается в подтверждении. Тем не менее, данная классификация более четко выделяет различия в степени риска развития рецидива болезни.

- Случай разрыва опухоли, возникший спонтанно или в процессе хирургической резекции, должен быть зафиксирован, потому что он имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение вследствие контаминации брюшной полости. Точно не определено, должен ли процесс у этих пациентов считаться диссеминированным. В случаях разрыва опухоли должны быть взяты смывы из брюшной полости. При наличии небольших перитонеальных узлов важно тщательное изучение последних в ходе эксплоративной операции.
- Процесс стадирования должен учитывать, что большинство рецидивов происходит в брюшной полости и печени. Выполнение компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и таза с контрастным усилением является методом выбора для стадирования и динамического наблюдения.
- В качестве альтернативного метода диагностики может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ). В случае ректальной локализации GIST, МРТ обеспечивает лучшую оценку и стадирование перед выполнением оперативного вмешательства, чем КТ.
- Выполнение КТ или рентгенографии органов грудной клетки и стандартных лабораторных исследований дополняет план обследования при стадировании заболевания у бессимптомных пациентов.
- Определение накопления ФДГ при ПЭТ-сканировании рекомендовано для оценки раннего опухолевого ответа на терапию иматинибом, а также при планировании хирургического лечения и в тех случаях, когда оценка ответа на лечение неоднозначна.

Лечение

- Необходимо мультидисциплинарное планирование лечебного процесса (включая морфологов, радиологов, хирургов, химиотерапевтов), как например, это проводится в специализированных центрах по лечению сарком и GIST.

Лечение локализованных форм GIST

- Стандартом лечения локализованных форм GIST является полная хирургическая эксцизия, без диссекции клинически негативных лимфатических узлов [IV,A]. Если запланировано выполнение лапароскопической операции, техника выполнения оперативного вмешательства должна придерживаться принципов онкологической хирургии. Целью операции является выполнение R0 резекции.
- Если выполнена R1 эксцизия, методом выбора может быть повторное оперативное вмешательство, при условии, что будет найдено истинное местоположение опухоли и не предвидятся серьезные функциональные осложнения. Если выполнение R0 операции предполагает значительные функциональные осложнения, и предоперационная лекарственная терапия не оказала должного эффекта или не могла быть проведена, то, совместно с пациентом, может быть принято решение об оставлении R1 краев резекции. В частности, это допустимо для образований низкого риска. Официальные доказательства, что R1 резекция приводит к снижению показателей общей выживаемости в данной подгруппе, отсутствуют.
- Если R0 резекция не выполнима, или она не может быть достигнута посредством менее калечащей операции, для достижения циторедукции рекомендовано предоперационное лечение иматинибом [IV,A]. Так же предоперационная терапия иматинибом может быть рекомендована в случаях, когда предполагается что выполнение оперативного вмешательства будет более без-

опасным после лекарственной циторедукции. Например, снижается риск кровотечения или разрыва опухоли. После достижения максимального опухолевого ответа на терапию иматинибом, как правило, спустя 6-12 месяцев после начала терапии, следует хирургическое лечение.

- Мутационный анализ может помочь исключить пациентов с нечувствительными к лечению мутациями из группы терапии иматинибом (например, при наличии мутации PDGFRA D842V). ПЭТ или КТ/МРТ диагностика может быть особенно полезна для быстрой оценки раннего опухолевого ответа. Таким образом, в случае наличия опухоли, не чувствительной к иматинибу, проведение оперативного вмешательства не откладывается.
- Риск рецидива может быть значительным или относительно высоким в зависимости от митотического индекса, размера опухоли и локализации патологического очага.
- С учетом известной эффективности иматиниба при данной нозологии, изучается возможность адъювантного лекарственного лечения. Окончательные результаты одного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, включавшего пациентов с локализованными формами GIST >3 см в диаметре, принимавших иматиниб в течение 1 года, при ограниченном времени наблюдения, показали увеличение безрецидивной выживаемости в ранние сроки наблюдения.
- В связи с продемонстрированным преимуществом в показателях ранней безрецидивной выживаемости, необходимо проведение более длительного наблюдения для формирования окончательных выводов, в особенности, в отношении снижения абсолютной частоты рецидивов, частоты поздних рецидивов и времени до развития вторичной резистентности к иматинибу у пациентов с рецидивом заболевания.
- Общая выживаемость, безрецидивная выживаемость при продолжительном периоде наблюдения, время до развития вторичной резистентности являются важными параметрами оценки в клинических исследованиях.
- Пока нет единого мнения в медицинском сообществе о возможности применения иматиниба в адъювантном режиме в качестве стандартного лечебного подхода у пациентов с локализованными формами GIST.
- Пациентам со значительным риском рецидива может быть предложено проведение адъювантной терапии иматинибом, разрешенной к применению такими регуляторными органами как ЕМЕА (Европейское агентство лекарственных средств) и FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), решение должно быть принято совместно с пациентом, поскольку рекомендации носят противоречивый характер [II,C].
- Совместно с оценкой риска проведение мутационного анализа может определить выбор тех пациентов, у которых терапия иматинибом будет иметь наибольший успех.
- Если принято решение о назначении иматиниба в качестве адъювантной терапии, то продолжительность лечения, по данным последних исследований, должна составлять 1 год.
- Результаты исследования, в котором сравнивалась продолжительность терапии иматинибом в течение 1 года и 3 лет, пока недоступны.

Лечение распространенных форм GIST

- У неоперабельных пациентов с локально распространенными формами заболевания и пациентов с метастазами, стандартом первой линии химиотерапии является иматиниб в дозе 400 мг/сутки [IV,A]. Это применимо так же к пациентам с наличием метастазов, которым было выполнено хирургическое удаление всех выявленных образований.

- Установлено, что у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ-гена показатели безрецидивной выживаемости лучше при терапии высокими дозами иматиниба — 800 мг/сутки, что является стандартом лечения в этой подгруппы пациентов [III, A].
- Лечение должно быть непрерывным. Непосредственно за прекращением лечения, практически во всех случаях GIST, следует относительно быстрая опухолевая прогрессия, даже когда образования были предварительно удалены хирургическим путем [II, B].
- Интенсивность дозы должна поддерживаться посредством своевременной коррекции побочных эффектов и адекватной редукции доз. При необходимости лечение следует приостановить в случае развития серьезной и продолжительной токсичности.
- Тщательный мониторинг опухолевого ответа должен продолжаться на всем протяжении лечения, в связи с тем, что риск вторичного прогрессирования существует постоянно.
- Полное хирургическое удаление резидуальных метастатических проявлений улучшает прогноз у пациентов с эффектом на фоне терапии иматинибом. Но эти данные нуждаются в подтверждении, так как не установлено является ли это результатом успешной операции или вариантом отбора больных. Поэтому выполнение оперативного пособия у пациентов с метастазами, ответивших на терапию иматинибом, является экспериментальным подходом.
- Методом выбора в случае прогрессирования заболевания является повышение дозы иматиниба до 800 мг/сутки [III, B]. Этот подход может быть использован у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ-гена, если терапия иматинибом начиналась с дозы 400 мг/сутки. Возможно, эффективность более высокой дозы препарата связана с изменениями фармакокинетики препарата, которая поддается оценке и является объектом клинических исследований, или связана с наличием каких-либо вторичных молекулярных изменений.
- У пациентов, не ответивших на лечение, возможными причинами неудачи могут являться нарушения в приеме препарата, а также возникновение лекарственного взаимодействия с сопутствующими препаратами.
- При прогрессировании заболевания или у пациентов нечувствительных к иматинибу, стандартом терапии второй линии является сунитиниб [II, B]. Препарат доказал свою эффективность с точки зрения удлинения времени до прогрессирования в режиме «4 недели терапии, 2 недели интервал между курсами». Предварительные данные показали, что непрерывная терапия сунитинибом ежедневно в меньших дозах, может быть равной по эффективности и, возможно, менее токсичной. Следовательно, этот режим может рассматриваться в качестве альтернативы у отдельных пациентов.
- В случае развития прогрессирования на фоне терапии сунитинибом, пациенты с метастатическими формами GIST должны рассматриваться для участия в клинических исследованиях, по изучению новых методов лечения или новых комбинаций препаратов.
- По данным ряда публикаций, хирургическое удаление проявлений при прогрессировании заболевания не оказалось успешным. Однако, хирургическое удаление ограниченных проявлений при прогрессировании болезни, таких как «небольшой узел внутри крупного опухолевого узла», ассоциируется с увеличением времени до прогрессирования, сопоставимым с эффективностью терапии второй линии сунитинибом. Вследствие этого, оперативное лечение может рассматриваться в качестве паллиативной меры у отдельных пациентов при ограниченном характере прогрессирования. Так же могут быть рассмотрены такие методы локального лечения, как, например, абляция.
- Существуют неподтвержденные данные, что пациенты, с прогрессированием на фоне ранее проведенной терапии иматинибом, могут получить пользу при

повторном назначении этого препарата. Так, поддерживающее лечение ингибиторами тирозинкиназы даже в случае прогрессирования заболевания может замедлить опухолевую прогрессию, что является альтернативой по сравнению с прекращением приема препарата, в случае если не доступны какие-либо другие методы лечения.

- Вследствие возможного развития серьезной токсичности, комбинации анти-тирозинкиназных препаратов не должны использоваться вне рамок клинических исследований.

Оценка эффективности лечения

- Противоопухолевая активность у большинства пациентов проявляется в уменьшении размера опухоли, но в некоторых случаях могут происходить только изменения в плотности опухоли по данным КТ-исследования или эти изменения могут предшествовать более позднему сокращению размеров опухоли. Подобные изменения в радиологических признаках опухоли должны быть рассмотрены как опухолевых «ответ на лечение». В частности, некоторое увеличение размера опухоли может указывать на эффективность терапии, если одновременно с этим плотность опухоли по данным КТ уменьшилась.
- Возможно, внезапное выявление новых образований на КТ может быть связано с тем, что они становятся более визуализируемыми, когда теряют плотность. Следовательно, и размер опухоли и плотность опухоли на КТ, или изменения плотности на МРТ, должны быть рассмотрены как критерии эффективности проводимой терапии. ФДГ – ПЭТ сканирование доказало высокую чувствительность при ранней оценке опухолевого ответа, и может быть полезно в сомнительных случаях, или когда ранний прогноз терапевтического эффекта играет важную роль. Например, в случае предоперационной циторедуктивной терапии.
- Отсутствие опухолевой прогрессии после нескольких месяцев лечения объективно считается опухолевым ответом.
- С другой стороны, опухолевая прогрессия может не сопровождаться изменениями размера опухоли. По сути, некоторое увеличение плотности в пределах опухолевого образования может указывать на прогрессирование заболевания. Типичная картина прогрессирования — «узел в узле», при котором часть ранее «ответившего» на лечение образования приобретает повышенную плотность.

Наблюдение

- В опубликованной литературе нет данных относительно рекомендаций по периодичности и характеру исследований при динамическом наблюдении за больными GIST. Рецидив заболевания наиболее часто наблюдается в брюшной полости или в печени.
- Показатель митотического индекса, возможно, влияет на скорость, с которой возникает рецидив. Оценка риска, основанная на митотическом индексе, размере опухоли и локализации патологического очага, может помочь при выборе стандарта наблюдения.
- У пациентов с высоким риском рецидив, как правило, развивается в течение 2-3 лет, тогда как у пациентов с низким риском рецидив может развиваться позже, хотя это маловероятно.
- Стандарты программы наблюдения различаются в разных институтах. Например, в некоторых институтах пациенты с промежуточным/высоким риском рецидива подвергаются рутинному контролю с выполнением КТ каждые 3-4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет, и затем ежегодно. При опухолях с низким риском, контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. GIST

с очень низким риском рецидива, вероятно не нуждаются в динамическом наблюдении, хотя необходимо осознавать, что риск не равен нулю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1760–1764.
2. 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 tumours expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
3. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
4. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107–1113.
5. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
6. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumour mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615.
7. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
8. 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: 1329–1338.
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480.
10. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
11. 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 tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
12. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 739–745.
13. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459–465.
14. 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.
15. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–1052.
16. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 341–346.
17. Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103–1106.
18. Jason S Gold, Mithat Gönen, Antonio Gutiérrez 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. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.
20. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/ metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408.
21. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumours. *Ann Surg* 2006; 243: 738–745.
22. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumours after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
23. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170.
24. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastroin-

- testinal stromal tumours are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer — Italian Sarcoma Group — Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol 2005; 23: 5795–5804.*
10. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004; 364: 1127–1134.*
 25. *Zalcberg 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.*

*Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.
Обновленная версия: март 2010 г.
Перевод с английского: Д. А. Решетник*