

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

Том 3, № 4 С О Д Е Р Ж А Н И Е Октябрь — Декабрь 2009

Редакционные статьи

Таргетная терапия почечноклеточного рака

Robert J. Motzer, Ana M. Molina 279

Оригинальные сообщения

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Сорафениб в лечении почечноклеточного рака: окончательные данные по эффективности и безопасности, полученные в клиническом исследовании III фазы TARGET

Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stephane Oudard, Michael Staehler, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Apurva A. Desai, Frederic Rolland, Tomasz Demkow, Thomas E. Hutson, Martin Gore, Sibyl Anderson, Gloria Hofilena, Minghua Shan, Carol Pena, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski 282

Сравнительная оценка общей выживаемости и обновленных результатов применения сунитиниба и интерферона-альфа при метастатическом почечноклеточном раке

Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Roberto Pili, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Jeffrey A. Sosman, Ewa Solska, George Wilding, John A. Thompson, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin 290

Повышение общей выживаемости при II и III стадиях рака ободочной кишки в результате адъювантной химиотерапии оксалиплатином, фторурацилом и лейковорином в исследовании MOSAIC

Thierry Andre, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, Aimery de Gramont 297

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Результаты лечения пациентов с синхронным колоректальным раком IV стадии, получавших в качестве первоначального лечения полихимиотерапию без операции

George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, W. Douglas Wong, Phillip B. Paty 305

(продолжение на следующей странице)

Translation of all selected articles from the Journal of Clinical Oncology. © by American Society of Clinical Oncology 2007. All rights reserved. The authors, editors, and ASCO are not responsible for errors or omissions in translations. The ideas and opinions expressed in this publication do not necessarily reflect those of the American Society of Clinical Oncology or PRACTICAL MEDICINE Publishing house. Publication of an advertisement or other product mentioned in this publication should not be construed as an endorsement of the product or the manufacturer's claims. Readers are encouraged to contact the manufacturer with any questions about the features or limitations of the products mentioned. The American Society of Clinical Oncology assumes no responsibility for any injury and/or damage to persons or property arising out of or related to any use of the material contained in these abstracts and articles. The reader is advised to check the appropriate medical literature and the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify the dosage, the method and duration of administration, or contraindications. It is the responsibility of the treating physician or other health care professional, relying on independent experience and knowledge of the patient, to determine drug dosages and the best treatment for the patient. An effort has been made to check generic and trade names, and to verify drug doses. The ultimate responsibility, however, lies with the prescribing physician. Please convey any errors to the editors.

Перевод избранных материалов из *Journal of Clinical Oncology*. © Американское общество клинической онкологии, 2007. Все права защищены. Авторы, редакторы и ASCO не отвечают за ошибки или упущения в переводах. Идеи и мнения, высказанные в данной публикации, не обязательно совпадают с позицией Американского общества клинической онкологии или издательства «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». Публикация рекламного материала или упоминание каких-либо продуктов в данной публикации не должно истолковываться как одобрение продукта или утверждений фирмы-производителя. С любыми вопросами относительно особенностей или недостатков упомянутых продуктов читателям настоятельно рекомендуется обращаться непосредственно к фирме-производителю. Американское общество клинической онкологии не принимает на себя никакой ответственности за какой-либо вред или ущерб в отношении людей или собственности, вызванный или имеющий отношение к любому использованию сведений, содержащихся в данных статьях и резюме. Читателю рекомендуется проверять дозировки, способ и продолжительность введения, а также противопоказания по соответствующим медицинским источникам и инструкциям, представленным производителями лекарственных средств. Определять дозы назначаемых препаратов и оптимальный режим терапии должен лечащий врач (или другой клиницист), основываясь на собственном опыте и особенностях конкретного больного. Мы постарались проверить международные и торговые наименования лекарственных средств, а также дозировки препаратов. Тем не менее главная ответственность лежит на враче, прописывающем тот или иной препарат. Просьба сообщать об обнаруженных ошибках в редакцию.

Сравнение комбинации гемцитабин/оксалиплатин с гемцитабином (инфузия с фиксированной скоростью или обычная 30-минутная инфузия) у больных раком поджелудочной железы: рандомизированное исследование III фазы E6201 Elizabeth Poplin, Yang Feng, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Edith Mitchell, Steven Alberts, Peter O'Dwyer, Daniel Haller, Paul Catalano, David Cella, Al Bowen Benson III.....	311
---	-----

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Метформин и полная патоморфологическая регрессия рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии у больных сахарным диабетом Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Cornelia Liedtke, Chad M. Barnett, Limin Hsu, Mien-Chie Hung, Gabriel N. Hortobagyi, Ana M. Gonzalez-Angulo.....	319
--	-----

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Минимальные признаки диссеминации при Т-клеточной лимфобластной лимфоме детского возраста: доклад детской онкологической группы Elaine Coustan-Smith, John T. Sandlund, Sherrie L. Perkins, Helen Chen, Myron Chang, Minnie Abromowitch, Dario Campana.....	325
---	-----

ЛЕЙКОЗЫ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Введение децитабина в течение 5 дней подряд каждые 4 недели у взрослых с миелодиспластическими синдромами: многоцентровое исследование The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Maher Albitar, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Michael T. Cullen, Hagop Kantarjian.....	332
--	-----

МЕЛАНОМА

Адъювантная терапия низкими дозами интерферона альфа-2b в сочетании или без модифицированной высокодозной терапии интерфероном альфа-2b в качестве индукции у больных с меланомой без поражения лимфоузлов: проспективное рандомизированное многоцентровое исследование Dermatologic Cooperative Oncology Group Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Knuth Rass, Ruthild Linse, Jens Ulrich, Rudolf Stadler, Matthias Volkenandt, Stephan Grabbe, Ulrike Proske, Dirk Schadendorf, Norbert Brockmeyer, Thomas Vogt, Rainer Rompel, Roland Kaufmann, Martin Kaatz, Helmut Naher, Peter Mohr, Thomas Eigentler, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe.....	339
---	-----

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Химиолучевая терапия с последующей уплотненной или метрономной терапией темозоломидом при впервые выявленной глиобластоме: рандомизированное исследование II фазы Jennifer L. Clarke, Fabio M. Iwamoto, Joohee Sul, Katherine Panageas, Andrew B. Lassman, Lisa M. DeAngelis, Adilia Hormigo, Craig P. Nolan, Igor Gavrillovic, Sasan Karimi, Lauren E. Abrey.....	345
--	-----

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Издательство

[практическая медицина](#)

Адрес для корреспонденции

ООО Издательство
«Практическая медицина»
115516 Москва, а/я 20
тел. +7(495) 324-9329
e-mail: medprint@mail.ru
www.medprint.ru

Шеф-редактор

Д. Д. Проценко, канд. мед. наук

Ответственный редактор

С. А. Маркин

Технический редактор

Т. А. Львова

Корректоры

Е. Б. Родина,

Т. Е. Белоусова

Производство

Д. Р. Сысоев

tezey@obook.su

тел. +7(916) 320-0155

Формат 60 × 90¹/₈

Тираж 2000 экз.

ISSN 1730-8801 (англ.)

ISSN 1997-6658 (рус.)

American Society of Clinical Oncology

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Editorial Office

Phone: 703-797-1900

Fax: 703-684-8720

E-mail: jco@asco.org

Publications Office

Phone: 703-519-1430

Fax: 703-518-8155

E-mail: jcoservice@asco.org

РЕДАКТОР

С. А. Тюлядин, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Зам. редактора

М. Б. Стенина, д-р мед. наук (Москва)

Редакционная коллегия

М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН,

д-р мед. наук, профессор (Москва)

В. Б. Матвеев, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Г. Л. Менткевич, д-р мед. наук, профессор (Москва)

В. М. Моисеенко, д-р мед. наук, профессор

(Санкт-Петербург)

Н. И. Переводчикова, д-р мед. наук, профессор (Москва)

И. В. Поддубная, чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук,

профессор (Москва)

Перевод

Издательство [практическая медицина](#)

Консультанты

В. Н. Солнцев (Санкт-Петербург) — биостатистика

А. Д. Ширин, канд. мед. наук (Москва) — гематология

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия **ПИ №ФС77-28445** от 27.04.2007 г.

Журнал распространяется среди специалистов бесплатно.

Оформить подписку можно
на интернет-сайте издательства
www.medprint.ru

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

EDITOR ROSTER

EDITOR-IN-CHIEF

Daniel G. Haller, MD, *Philadelphia, PA*

Deputy Editor: Translational Oncology

Mary L. Disis, MD, *Seattle, WA*

Deputy Editor: International Editions

David M. Khayat, MD, PhD, *Paris, France*

Associate Editors

Judith Abrams, PhD, *Detroit, MI*

Karla V. Ballman, PhD, *Rochester, MN*

Arlene A. Forastiere, MD, *Baltimore, MD*

Pamela J. Goodwin, MD, *Toronto, Canada*

Bruce G. Haffty, MD, *New Brunswick, NJ*

Paul B. Jacobsen, PhD, *Tampa, FL*

Hagop Kantarjian, MD, *Houston, TX*

Stephanie R. Land, PhD, *Pittsburgh, PA*

Michael P. Link, MD, *Stanford, CA*

T. Andrew Lister, MD, *London, United Kingdom*

Eleftherios P. Mamounas, MD, *Canton, OH*

Nicholas J. Petrelli, MD, *Newark, DE*

Joan H. Schiller, MD, *Dallas, TX*

Eric Small, MD, *San Francisco, CA*

David R. Spriggs, MD, *New York, NY*

Jaap Verweij, MD, PhD, *Rotterdam, the Netherlands*

Consultant Editors

Stephen A. Cannistra, MD—Translational Oncology

Mark N. Levine, MD—Health Research Methodology

Charles L. Loprinzi, MD—The Art of Oncology

Arthur T. Skarin, MD—Diagnosis in Oncology

Editors Emeriti

Joseph R. Bertino, MD, *New Brunswick, NJ*

George P. Canellos, MD, *Boston, MA*

International Editors

Chinese Edition

Editor, Yan Sun, MD, *Beijing, China*

Czech Edition

Editor, Petr Zatloukal, MD, PhD, *Prague, Czech Republic*

French Edition

Editor, Jean-Philippe Spano, MD, PhD, *Paris, France*

German Edition

Editor, Christoph Zielinski, MD, *Vienna, Austria*

Greek Edition

Editor, Nikolaos A. Malamos, MD, *Athens, Greece*

Hungarian Edition

Editor, György Bodoky, MD, *Budapest, Hungary*

Indian Edition

Editor, Purvish Parikh, MD, DNB, PhD, MBA,
Mumbai, India

Italian Edition

Editor, Emilio Bajetta, MD, *Milan, Italy*

Editor, Francesco Boccardo, MD, *Genova, Italy*

Japanese Edition

Editor, Nagahiro Saijo, MD, PhD, *Tokyo, Japan*

Middle East Edition

Editor, Nagi S. El-Saghir, MD, *Beirut, Lebanon*

North African Edition

Editor, Nagi S. El-Saghir, MD, *Beirut, Lebanon*

Polish Edition

Editor, Włodzimierz Olszewski, MD, PhD, *Warsaw, Poland*

Romanian Edition

Editor, Tudor-Eliade Ciuleanu, MD, PhD,
Cluj Napoca, Romania

Russian Edition

Editor, Sergei A. Tjulandin, MD, *Moscow, Russia*

Spanish Edition

Editor, Franco M. Muggia, MD, *New York, NY*

Associate Editor, Roman Pérez-Soler, MD, *New York, NY*

Publisher

Theresa Van Schaik

Administrative Assistant

Cindy Salusky

Managing Editor

Ken G. Kornfield

Editorial Staff

Glenn Landis, Christopher Bohn,

Emilie Gunn, Daniel Nelson,

Erin Roberts, Dana Howe,

Cat Pham, Lauren Boston,

Elizabeth Andersen

Assistant Director

Doug Parker

Production Staff

Donna Dottellis, James Kim, Julie Blum,

Brenda Sidhe, Wayson Jones,

Heather Poirier, Bella Manning,

Destiny Porter

Director of Licensing, Rights,
and Permissions

Robin Bodishbaugh

Licensing and Rights Staff

Vanessa Riley

Marketing and Customer Service Staff

Paul Privitera, Shilpa Shah,

Shoni Carver, Arkat Tahir

Editorial & Publications Offices

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Editorial Office

Phone: 703-797-1900

Fax: 703-684-8720

E-mail: jco@asco.org

Customer Service

Phone: 703-519-1430

Fax: 703-518-8155

E-mail: jcoservice@asco.org

Таргетная терапия почечноклеточного рака

Robert J. Motzer, Ana M. Molina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, США

Недавнее создание и внедрение в клиническую практику таргетных препаратов расширили выбор лекарственных средств для лечения почечноклеточного рака и улучшили прогноз при метастатической форме болезни. Ввиду того, что почечноклеточный рак резистентен к химиотерапии, его издавна считают моделью для изучения устойчивости к лекарственным средствам. Последние два десятилетия основой системного лечения почечноклеточного рака были цитокины. Однако лечение интерфероном- α или интерлейкином-2 было мало эффективным, при этом медиана общей продолжительности жизни колебалась от 10 до 15 мес.¹

Сегодня благодаря более глубокому пониманию биологических свойств почечноклеточного рака и изучению таргетных препаратов достигнут значительный прогресс в этой области. Светлоклеточный рак — преобладающий тип почечноклеточного рака, характеризуется мутациями гена Гиппеля—Линдау, который играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза с помощью механизма, опосредованного гипоксией. Мишенями для препаратов в этой цепочке являются фактор роста эндотелия (VEGF) и его рецептор (VEGFR), а также фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). По этой причине ранние исследования сорафениба и других таргетных препаратов были сфокусированы на почечноклеточном раке.

В этом выпуске «*Journal of Clinical Oncology*» Escudier et al.² сообщают об анализе продолжительности жизни в рандомизированном исследовании III фазы, в котором сорафениб сравнивали с плацебо в качестве терапии второй линии метастатического светлоклеточного рака почки. При плановом промежуточном независимом анализе продолжительность жизни без прогрессирования у больных, получавших сорафениб, оказалась статистически значимо больше, чем у получавших плацебо.³ По данным промежуточного анализа, медиана продолжительности жизни без прогрессирования в группе сорафениба составила 5,5 мес., а в группе плацебо — 2,8 мес. (отношение рисков [ОР] 0,44; $p < 0,0001$).³ После промежуточного анализа коды лечения были раскрыты, и больным, получавшим плацебо, предложили лечение сорафенибом. При окончательном анализе медиана общей продолжительности жизни в обеих группах оказалась сходной. Однако после цензурирования пациентов, первоначально рандомизированных в группу плацебо, а затем переведенных на сорафениб, выяснилось, что лечение сорафенибом все же приводило к увеличению продолжительности жизни (17,7 vs 14,3 мес.; ОР 0,78; $p = 0,0287$).² Увеличение продолжительности жизни без прогрессирования в группе сорафениба — важная находка.

В клиническом исследовании III фазы Escudier et al., как и в других 5 исследованиях, была обнаружена польза от применения таргетных препаратов при диссеминированном почечноклеточном раке (табл. 1).^{2,4-8} Сунитиниб, темсиролимус и бевацизумаб (в комбинации с интерфероном- α) сравнивали с интерфероном- α в качестве терапии первой линии. Эверолимус сравнивали с плацебо у больных с прогрессированием заболевания на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) VEGFR (сунитиниб и/или сорафениб).

Хотя протокол исследований III фазы с сунитинибом и бевацизумабом позволял включать пациентов с любой из трех категорий риска по классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), в основном набор касался больных с промежуточным или благоприятным прогнозом.⁴ При промежуточном анализе у больных, леченных сунитинибом, выявлено статистически значимое увеличение продолжительности жизни без прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими интерферон- α ; достигнуто запланированное значение основного оцениваемого показателя.⁴ Дополнительным оцениваемым показателем была общая продолжительность жизни, которая при терапии сунитинибом оказалась больше, чем при лечении интерфероном- α .⁹ На величину различия между группами по общей продолжительности жизни повлияло число больных в группе интерферона- α , переведенных при прогрессировании на терапию сунитинибом. Тем не менее результат этого исследования привел к пересмотру представлений о терапии первой линии диссеминированного почечноклеточного рака: место цитокинов заняли таргетные препараты. Кроме того, медиана продолжительности жизни, превысившая в группе сунитиниба 2 года, — это целая вежа в лечении почечноклеточного рака, если учесть короткую продолжительность жизни при лечении цитокинами. Аналогичное статистически значимое увеличение продолжительности жизни без прогрессирования было обнаружено в исследовании III фазы, проведенном совместной европейско-американской группой. В этом исследовании бевацизумаб в комбинации с интерфероном- α сравнивали с монотерапией последним.^{5,6}

Таргетный препарат темсиролимус — ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) — сравнивали с интерфероном- α в исследовании III фазы, посвященном терапии первой линии. Обнаружено, что темсиролимус увеличивает общую продолжительность жизни.⁷ В это исследование включали только пациентов с показателями,

Таблица 1. Эффективность таргетных препаратов по данным клинических исследований III фазы, посвященных диссеминированному почечноклеточному раку

Исследование	Число больных	Особенности	Медиана ПЖБП			Заданная медиана ОПЖ			Медиана ОПЖ по данным предварительного анализа			ОИП, достигнут или нет
			мес.	ОР	95% ДИ	мес.	ОР	95% ДИ	мес.	ОР	95% ДИ	
Сорафениб vs плацебо ²	903	2-я линия после цитокинов; благоприятный/промежуточный прогноз по критериям MSKCC	5,5 vs 2,8 ^a	0,44	0,35–0,55	17,8 vs 15,2	0,88	0,74–1,04	17,8 vs 14,3	0,78	0,62–0,97	ОПЖ; нет
Сунитиниб vs интерферон-α ⁴	750	1-я линия, все группы риска MSKCC	11,0 vs 5,0 ^a	0,44	0,32–0,54	26,4 vs 21,8	0,82	0,67–1,00	26,4 vs 20,0	0,808	0,66–0,99	ПЖБП; да
Темсиrolимус vs интерферон-α ⁷	626	1-я линия, только группа высокого риска по модифицированным критериям MSKCC	5,5 vs 3,1 ^a			10,9 vs 7,3	0,73	0,58–0,92	Не проводился			ОПЖ; да
Бевацизумаб + интерферон-α vs интерферон-α (AVOREN) ⁵	649	1-я линия, все группы риска MSKCC	10,2 vs 5,4	0,63	0,52–0,75	Срок наблюдения недостаточен			Не проводился			ОПЖ; срок наблюдения недостаточен
Бевацизумаб + интерферон-α vs интерферон-α (CALBG 90206) ⁶	732	1-я линия, все группы риска MSKCC	8,5 vs 5,2	0,72	0,61–0,83	Срок наблюдения недостаточен			Не проводился			ОПЖ; срок наблюдения недостаточен
Эверолимус vs плацебо ⁸	410	2-я линия после анти-VEGF терапии; все группы риска MSKCC	4,0 vs 1,9 ^a	0,30	0,22–0,40	Срок наблюдения недостаточен			Не проводился			ПЖБП; да

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОИП — основной исследуемый показатель; ОПЖ — общая продолжительность жизни; ПЖБП — продолжительность жизни без прогрессирования; MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; CALBG — Cancer and Leukemia Group B.
 ПРИМЕЧАНИЕ. Группы риска выделяли следующим образом: 0 факторов риска — благоприятный прогноз; 1–2 фактора — промежуточный прогноз; 3 фактора и более — неблагоприятный прогноз.
^a Независимая оценка ПЖБП.

указывающими на неблагоприятный прогноз (расширенные критерии риска по классификации MSKCC).^{7,10} При лечении темсиrolимусом объективный эффект у таких больных с неблагоприятным прогнозом наблюдался нечасто (< 10 %). Однако это исследование выявило статистически значимое преимущество таргетной терапии по сравнению с интерфероном-α при анализе общей продолжительности жизни как основного оцениваемого показателя.

Эверолимус — ингибитор mTOR для приема внутрь — изучался у больных с прогрессированием на фоне лечения ИТК VEGFR.⁸ Результат этого исследования свидетельствует об увеличении продолжительности жизни без прогрессирования. Эверолимус — это первый и единственный препарат с благоприятным действием, зарегистрированным в условиях клинического исследования III фазы с участием пациентов, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения ИТК VEGFR.

По результатам этих исследований Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило сорафениб (декабрь 2005 г.), сунитиниб (январь 2006 г., клиническое исследование II фазы)¹¹ и темсиrolимус (май 2007 г.) в качестве препаратов для лечения диссеминированного почечноклеточного рака. Бевацизумаб в комбинации с интерфероном-α утвержден Европейскими органами государственного регулирования (декабрь 2007 г.); в США ожидается аналогичный шаг от FDA. Эверолимус недавно одобрен FDA для применения у больных раком почки после прогрессирования на фоне лечения сунитинибом или сорафенибом.

Рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 г. включают принципы лечения диссеминированного светлоклеточного рака почки. Согласно этим принципам, рекомендации I категории обоснованы данными высокой степени доказательности (например, рандомизированными контролируруемыми клиническими исследованиями) и полным консенсусом NCCN.¹² Сунитиниб и

бевацизумаб + интерферон-α включены в рекомендации I категории для терапии первой линии диссеминированного светлоклеточного рака почки. Темсиrolимус также предусмотрен рекомендацией I категории для терапии первой линии диссеминированного светлоклеточного рака почки (и других гистологических типов почечноклеточного рака) у больных из группы неблагоприятного прогноза (≥ 3 заданных показателей до лечения, указывающих на неблагоприятный прогноз).⁷

Для терапии второй линии (последующей) сорафениб и сунитиниб включены в рекомендации I категории для случаев прогрессирования на фоне лечения цитокинами. Сорафениб не включен в рекомендации I категории для терапии первой линии по результатам клинического исследования III фазы, проведенного Escudier et al.,² в котором сорафениб сравнивали с плацебо в терапии второй линии после прогрессирования на фоне лечения цитокинами. Крупное рандомизированное клиническое исследование II фазы выявило также, что при терапии первой линии сорафениб не увеличивал продолжительность жизни без прогрессирования по сравнению с интерфероном-α (медиана 5,7 vs 5,6 мес. соответственно).¹³ Рекомендации NCCN 2009 г. пересмотрены по результатам клинического исследования III фазы,⁸ при этом эверолимус включен в рекомендации I категории для лечения больных, у которых заболевание прогрессировало на фоне применения ИТК, таких как сунитиниб или сорафениб.

Таким образом, благодаря таргетной терапии выбор препаратов расширился, а результаты лечения диссеминированного светлоклеточного рака почки существенно улучшились. Одновременно возникло несколько новых вопросов, нуждающихся в изучении. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы, в которых изучают оптимальную очередность назначения таргетных препаратов и их роль в адьювантной терапии, а также молекулярные признаки чувствительности опухолей. Возможно, новые препараты, находящиеся в стадии разработ-

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

ки, повысят эффективность лечения или увеличат его безопасность. Пазопаниб и акситиниб — два многообещающих ИТК VEGF. В клинических исследованиях III фазы оба препарата продемонстрировали благоприятную частоту объективных ответов опухоли и способность увеличивать продолжительность жизни без прогрессирования.^{14,15} В настоящее время проводится многоцентровое международное клиническое исследование III фазы, в котором при диссеминированном почечноклеточном раке пазопаниб сравнивают со стандартной терапией первой линии сунитинибом.¹⁶ Кроме того, проводится клиническое исследование III фазы, в котором акситиниб сравнивают с сорафенибом в качестве терапии второй линии диссеминированного почечноклеточного рака.¹⁶

Почечноклеточный рак, однажды уже выбранный в качестве модели резистентности к лекарственной терапии, в настоящее время стал моделью для изучения новых таргетных препаратов, ингибирующих ангиогенез. Клинические проблемы, типичные для таргетной терапии почечноклеточного рака, включают развитие резистентности и отсутствие полных эффектов, а также нежелательные явления, высокую стоимость препаратов и необходимость в поддерживающей терапии. Лечение диссеминированного почечноклеточного рака продолжает совершенствоваться, при этом текущие и предстоящие исследования нацелены на то, чтобы индивидуализировать терапию и оптимизировать ее результаты.

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «C», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Нет **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Robert J. Motzer, Bayer Onyx, GlaxoSmithKline, Novartis **Средства на исследование:** Robert J. Motzer, Pfizer, GlaxoSmithKline, Wyeth, Novartis, Genentech **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Robert J. Motzer, Ana M. Molina **Подготовка рукописи:** Robert J. Motzer, Ana M. Molina **Окончательное одобрение рукописи:** Robert J. Motzer, Ana M. Molina

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865-875, 1996
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 27:3312-3318, 2009
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134, 2007
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007
5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal-cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111, 2007
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al: Bevacizumab plus interferon alfa compared with inter-

feron alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 26:5422-5428, 2008

7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007

8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372:449-456, 2008

9. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al: Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 26:256s, 2008 (suppl; abstr 5024)

10. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-296, 2002

11. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295:2516-2524, 2006

12. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf

13. Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al: Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 25:241s, 2007 (suppl; abstr 5025)

14. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al: Pazopanib (GS786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *J Clin Oncol* 25:242s, 2007 (suppl; abstr 5031)

15. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al: Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: A phase II study. *Lancet Oncol* 8:956-957, 2007

16. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov>

Благодарности

Мы благодарим Carol Pearce, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Department of Medicine, за редактирование рукописи.

Сорафениб в лечении почечноклеточного рака: окончательные данные по эффективности и безопасности, полученные в клиническом исследовании III фазы TARGET

Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stephane Oudard, Michael Staehler, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Apurva A. Desai, Frederic Rolland, Tomasz Demkow, Thomas E. Hutson, Martin Gore, Sibyl Anderson, Gloria Hofilena, Minghua Shan, Carol Pena, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski

РЕФЕРАТ

Цель

Приводятся окончательные данные по продолжительности жизни и оценке фактора роста эндотелия (VEGF) в качестве прогностического биомаркера, полученные в Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET) у больных почечноклеточным раком.

Характеристика больных и методы исследования

903 ранее получавших лечение больных рандомизировали в группы сорафениба или плацебо. При подтверждении увеличения продолжительности жизни без прогрессирования (ПЖБП) после лечения сорафенибом больным, получавшим плацебо, предлагали перейти на терапию сорафенибом. Общую продолжительность жизни (ОПЖ) определяли при двух плановых промежуточных анализах и одном окончательном, при этом провели дополнительный анализ ОПЖ после цензурирования пациентов, переведенных с плацебо на сорафениб. Изучена взаимосвязь между исходным уровнем VEGF и прогнозом, а также между уровнем VEGF и результатом лечения.

Результаты

Окончательная ОПЖ у больных, получавших сорафениб или плацебо, оказалась сопоставимой (17,8 vs 15,2 мес. соответственно; отношение рисков [ОР] 0,88; $p = 0,146$). Однако после цензурирования данных по больным, переведенным с плацебо на сорафениб, различие достигло статистической значимости (17,8 vs 14,3 мес.; ОР 0,78; $p = 0,029$). Нежелательные явления к 16-му месяцу после перехода на сорафениб не отличались от описанных ранее. Исходный уровень VEGF коррелировал с общим состоянием по шкале Eastern Cooperative Oncology Group ($p < 0,0001$) и риском по классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ($p < 0,0001$), а также с ПЖБП и ОПЖ при однофакторном (ПЖБП, $p = 0,0013$; ОПЖ, $p = 0,0009$) и многофакторном (ПЖБП, $p = 0,0231$; ОПЖ, $p = 0,0416$) анализах данных у больных, получавших плацебо, и с короткой ОПЖ при многофакторном анализе данных у пациентов, получавших сорафениб ($p = 0,0145$). Польза от применения сорафениба обнаружена и при высоком ($p < 0,01$), и при низком ($p < 0,01$) уровне VEGF.

Заключение

Хотя при основном анализе по принципу «intent-to-treat» увеличения ОПЖ не обнаружено, результаты дополнительного анализа ОПЖ с цензурированием больных, получавших плацебо, выявили более высокую продолжительность жизни у больных, получавших сорафениб, что свидетельствует о важности перехода на этот препарат. Уровень VEGF при почечноклеточном раке играет прогностическую роль в отношении ПЖБП и ОПЖ. Результаты исследования TARGET доказывают эффективность и безопасность сорафениба при диссеминированном почечноклеточном раке.

J Clin Oncol 27:3312-3318. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Почечноклеточный рак составляет 5% всех видов рака, ежегодно выявляемых в США, и в большинстве случаев рак относится к светлоклеточному типу.^{1,2} Примерно 20–30% больных почечноклеточным раком на момент постановки диагноза уже имеют метастазы; кроме того, метастазы возникают у 20–40% больных с местнораспространенной опухолью, перенесших нефрэктомию.³ До недавнего времени выбор препаратов для лечения неоперабельного и/или диссеминированно-

го почечноклеточного рака был невелик. Как правило, почечноклеточный рак резистентен к стандартной химиотерапии, а применение цитокинов дает эффект лишь у небольшой части больных.^{2,4,5}

Для светлоклеточного рака почки характерна инактивация гена *VHL* (Гиппеля—Линдау) за счет его соматических мутаций или метилирования у большинства больных. В итоге усиленная выработка фактора роста эндотелия (VEGF) и/или фактора роста тромбоцитов (PDGF) считается основной причиной усиленного ангиогенеза, типичного для почеч-

Institut Gustave Roussy, Villejuif; Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris; Centre Leon Berard, Lyon; Institut Claudius Regaud, Toulouse; Centre Rene Gauducheau, Saint-Herblain, France; Cambridge Research Institute, Cambridge; Royal Marsden Hospital, Surrey, United Kingdom; Military School of Medicine; Centrum Onkologii, Warsaw, Poland; Urologische Klinik und Poliklinik Klinikum der Universitat Grosshadern Ludwig-Maximilian-Universitat, Munchen, Germany; University of Chicago, Chicago, IL; Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Montville, NJ; and Cleveland Clinic Taussig Cancer Center, Cleveland, OH.

Получено 22 августа 2008 г.; одобрено 13 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 18 мая 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица исследовательской группы Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET).

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к Bernard Escudier, MD, Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, 39 Rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France; e-mail: escudier@igr.fr.

Благодарности и приложение включены в полнотекстовую версию данной статьи; они доступны онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) они не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2720-3312/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511

ноклеточного рака, и важным звеном канцерогенеза.^{6,7} Несколько ингибиторов VEGF и распознающего этот фактор рецептора-2 (VEGFR) обладают выраженной противоопухолевой активностью при почечноклеточном раке.⁸ Сорафениб тозилат (Нексавар; Bayer HealthCare Pharmaceuticals Corporation, США; Опух Pharmaceuticals, США) — активный пероральный ингибитор нескольких киназ, который блокирует VEGFR-2, VEGFR-3 и рецептор PDGF β , а также рецепторы RAF-1, Flt-3 и c-KIT.^{9,10} В клиническом исследовании II фазы с рандомизированной отменой лечения сорафениб увеличивал продолжительность жизни без прогрессирования (ПЖБП) у больных почечноклеточным раком.¹¹

Эти находки послужили стимулом к началу многоцентрового испытания III фазы Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET) — рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования сорафениба при светлоклеточном раке почки у больных после неудачной попытки одного вида системной терапии.¹² В январе 2005 г. плановый промежуточный анализ, проведенный независимыми экспертами, выявил, что у пациентов, получавших сорафениб, ПЖБП была статистически значимо больше, чем у пациентов, рандомизированных в группу плацебо (5,5 vs 2,8 мес. соответственно; отношение рисков [ОР] 0,44; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,35–0,55; $p < 0,000001$). На основании этого анализа комитет мониторинга данных по безопасности приостановил исследование, и в дальнейшем больные, получавшие плацебо, были переведены на терапию сорафенибом, который был утвержден в качестве препарата для лечения диссеминированного почечноклеточного рака Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и другими органами государственного регулирования. Первоначально предварительные данные по продолжительности жизни при переходе на сорафениб не соответствовали запланированным вначале статистическим критериям ($p = 0,0094$) успешного результата при промежуточном анализе (ОР 0,71; $p = 0,015$). Сейчас мы представляем более поздние данные по продолжительности жизни, полученные за 16 мес. после перевода на сорафениб (сентябрь 2006 г.), вместе с оценкой VEGF как предсказательно или прогностического молекулярного биомаркера.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные и дизайн исследования

Дизайн исследования TARGET и критерии включения описаны ранее.¹² Набор пациентов происходил с ноября 2003 г. по март 2005 г. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором участвовали больные с неоперабельным и/или диссеминированным почечноклеточным раком, уже получившие один вид системной терапии. Другие критерии включения — промежуточный риск по классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)⁵ и сохранная функция внутренних органов. Больных стратифицировали по классификации MSKCC и стране набора, а затем рандомизировали в группу непрерывного лечения сорафенибом по 400 мг 2 раза в сутки ($n = 451$) либо в группу плацебо ($n = 452$). При возникновении симптомов токсичности допускались перерывы в лечении и не более двух снижений дозы (сначала — до 400 мг 1 раз в сутки, затем — до 400 мг 1 раз в 2 дня). Пациенты продолжали участие в исследовании до прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности, или наступления летального исхода, однако в группе сорафениба по усмотрению исследователя пациенты могли продолжать лечение с раскрытым кодом и после прогрессирования заболевания, зафиксированного с помощью методов лучевой диагностики.

Переход на сорафениб

Плановый анализ ПЖБП в январе 2005 г. выявил преимущество в группе сорафениба (ОР 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; $p < 0,001$), из-за чего комитет по мониторингу данных рекомендовал прекратить исследование и перевести больных, получавших плацебо, на сорафениб. В общей сложности на терапию сорафенибом было переведено 48 % пациентов из группы плацебо.

Оцениваемые показатели

Показатели эффективности и безопасности. Первичным оцениваемым показателем в исследовании TARGET была общая продолжительность жизни (ОПЖ). Дополнительные показатели включали ПЖБП (определенную как время от рандомизации до прогрессирования заболевания по данным лучевых исследований или клинически), частоту объективных эффектов и оценку лечения пациентами. В анализ эффективности включили всех рандомизированных больных по принципу «intent-to-treat» (ИТТ). На момент перекреста (т. е. перевода на терапию сорафенибом) было определено три вида заранее запланированного анализа эффективности: первоначальный анализ ОПЖ до момента перекреста, дополнительный анализ ОПЖ за первые 6 мес. после перекреста и окончательный основной анализ ОПЖ, в который вошли данные за 16 мес., прошедших с момента перекреста, в течение которых произошло 540 событий (летальных исходов) (рис. А1А и табл. А1 приложения, доступного только через Интернет). Противоопухолевая активность, безопасность и первоначальный анализ продолжительности жизни до перекреста описаны ранее.¹² В рамках изучения безопасности в первые 24 нед. лечения больные наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 нед., затем — 1 раз в 4 нед. Оценку токсичности проводили на протяжении 30 сут после отмены изучаемого препарата. По окончании лечения изучаемым препаратом для исследования продолжительности жизни с больными контактировали примерно 1 раз в 3 мес. до наступления смерти или потери связи с ними.

Анализ уровня VEGF. Кровь для определения уровня VEGF в плазме брали во время скринингового визита. Кровь (10 мл) брали с помощью системы vacutainer, содержащей калиевую соль ЭДТА. Через 10–15 мин после взятия пробы центрифугировали при температуре 4 °C для отделения плазмы. При отсутствии центрифуги с охлаждением пробы охлаждали на льду в течение 5–15 мин и затем центрифугировали при комнатной температуре. Все пробы плазмы замораживали при температуре не выше –70 °C в пределах 20 мин после центрифугирования. Уровень VEGF определяли с помощью твердофазного сэндвич-иммуноферментного анализа (см. продукт под кодом PDVE00; R&D Systems, США) согласно протоколу производителя. Результаты выражали как средние значения двух дубликатов анализа.

Статистический анализ

Первоначальный размер выборки рассчитывали так, чтобы выявить ОР 0,77 в ОПЖ, исходя из допущения, что продолжительность жизни имеет экспоненциальное распределение, и задав альфа-функцию Лана—ДеМетса для конструирования границ последовательного мониторинга, общий двусторонний критерий $\alpha = 0,04$ и статистическую мощность 90 %. Для одного промежуточного и одного окончательного анализа требовалось 540 событий (смертей).¹³ Первоначальный размер выборки был также достаточным для выявления ОР 0,67 в ПЖБП при одном анализе, исходя из общего двустороннего критерия $\alpha = 0,01$ и статистической мощности 90 %. Для окончательного анализа по 561 событию (через 16 мес. после перекреста, сентябрь 2006 г.) применяли двусторонний критерий $\alpha \leq 0,037$. При анализе продолжительности жизни данные стратифицировали по странам и прогностическим категориям риска по классификации MSKCC; анализ проводили методом Каплана—Мейера. Был также запланирован и проведен дополнительный анализ пропорциональных рисков Кокса с использованием заданных

критериев стратификации, биомаркеров (см. следующий раздел) и данных по группе, получавшей изучаемый препарат. Для выявления возможного увеличения продолжительности жизни после смены терапии в момент перекреста был проведен также заранее спланированный анализ продолжительности жизни по принципу ИТТ с полным цензурированием больных, первоначально распределенных в группу плацебо.

Анализ уровня VEGF

Соотношение между уровнем VEGF, видом препарата (сорафениб или плацебо) и ПЖБП или ОПЖ изучено методом логистической регрессии для моделей пропорциональных рисков Кокса и методом Каплана—Мейера. Однофакторный анализ исходного и конечного уровня VEGF проведен только у пациентов, получавших плацебо. Многофакторные модели включали в качестве непрерывной переменной исходный уровень VEGF, а также общее состояние по шкале Eastern Oncology Cooperative Group (ECOG) (0 vs 1 или 2 балла) и риск по классификации MSKCC (низкий vs промежуточный). Для того чтобы число больных с цензурированными данными для корреляционных анализов было максимальным, состояние опухоли (прогрессирование) оценивал и определял на месте пребывания больного исследователь, а не независимый наблюдательный комитет. Информация по ПЖБП собрана за период времени до срока проведения промежуточного анализа (май 2005 г., до перекреста); по ОПЖ — за 16-месячный период после перекреста (сентябрь 2006 г.), при этом данные по больным, получавшим плацебо, цензурированы до июня 2005 г. (до перекреста; рис. А1А и А1В приложения, доступного только через Интернет). Статистическую значимость взаимосвязи между демографическими показателями и уровнем VEGF изучали с помощью дисперсионного анализа с критерием F.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика и распределение больных

Всего в исследование TARGET включено 903 больных; 451 и 452 больных рандомизированы в группы сорафениба или плацебо соответственно (приложение, рис. А1В). Демографические и исходные характеристики ИТТ-популяции описаны ранее.¹² На терапию сорафенибом в общей сложности было переведено 216 (48 %) пациентов, рандомизированных в группу плацебо; на момент перекреста 93 пациента получали препарат, назначенный двойным слепым методом, 1 — препарат с раскрытым кодом, 121 пациент был включен в группу долгосрочного наблюдения результатов лечения; соответствующие сведения отсутствовали для 2 пациентов (по одному в каждой группе) (приложение, рис. А1В). Большинство больных (75–76 %) были мужского пола; медиана возраста составляла 59 лет; большинство больных (81–82 %) раньше получали интерлейкин-2 и/или интерферон- α . В группе плацебо ($n = 452$) единственным статистически значимым различием между теми, кого перевели на сорафениб ($n = 216$), и теми, кого не перевели ($n = 236$), была меньшая доля пациентов с общим состоянием 1 балл и более по шкале ECOG (37 vs 67 % соответственно) и большая доля больных с низким риском по классификации MSKCC (62 vs 36 %; табл. 1) в первой группе.

Из 903 рандомизированных больных 700 (78 %) были включены в группу наблюдения в разные сроки после окончания лечения в рамках клинического исследования (337 [75 %] — из группы сорафениба и 363 [80 %] — из группы плацебо). Самыми частыми причинами прекращения участия в исследовании в группах сорафениба и плацебо были смерть (229 vs 248 соответственно), потеря связи с пациентом (8 vs 13) и отказ от участия в исследовании (6 vs 5). На

Таблица 1. Исходная характеристика больных, рандомизированных в группу плацебо

Исходные демографические и клинические показатели на момент перекреста	Больные, рандомизированные в группу плацебо ($n = 452$)			
	Перекрест ($n = 216$)		Без перекреста ($n = 236$)	
	абс.	%	абс.	%
Пол				
Мужчины	161	75	179	76
Женщины	55	25	57	24
Возраст, лет				
Медиана	59,0		59,0	
Среднее значение	58,5		58,3	
SD	10,2		8,8	
< 65	152	70	176	75
≥ 65	64	30	60	25
Общее состояние по шкале ECOG, баллы				
0	134	62	77	33
1	78	36	157	66
2	2	1	2	1
Нет данных	2	1	0	0
Риск по классификации MSKCC				
Низкий	134	62	85	36
Промежуточный	82	38	150	64
Нет данных	0	0	1	< 1
Предшествующее лечение ИЛ-2 и/или ИФН				
Да	178	82	191	81
Нет	38	18	45	19
Предшествующая адьювантная терапия ИЛ-2 и/или ИФН				
Да	38	18	40	17
Нет	178	82	196	83
Предшествующая паллиативная терапия ИЛ-2 и/или ИФН				
Да	143	66	154	65
Нет	73	34	82	35

Сокращения: SD — стандартное отклонение; ИЛ-2 — интерлейкин-2; ИФН — интерферон.

момент окончательного анализа продолжительности жизни (16 мес. после перекреста, сентябрь 2006 г.) в исследовании продолжало участвовать 170 (38 %) больных из группы сорафениба (86 — в группе наблюдения и 84 — в группе лечения) и 155 (34 %) больных из группы плацебо (88 — в группе наблюдения и 67 — в группе лечения; приложение, рис. А1А и А1В).

Общая доза изучаемого препарата: анализ по принципу ИТТ

Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали лечение на протяжении времени с медианой 12 нед. до перекреста и 40,2 нед. после него. При окончательном анализе ОПЖ (16 мес. после перекреста) медиана назначенной дозы сорафениба оказалась сходной у больных, получавших сорафениб с самого начала исследования, и у больных, переведенных на терапию сорафенибом после приема плацебо (790 мг, диапазон 213–1707 мг vs 778 мг, диапазон 229–1444 мг соответственно). 50 % ($n = 225$) пациентов в группе сорафениба и 40 % ($n = 182$) в группе плацебо получили 90 % и более от запланированной дозы. Уменьшение дозы или перерывы в лечении в обеих группах были нечастыми: два или более подобных событий произошли у 28 ($n = 126$) и 22 % ($n = 100$) больных из групп сорафениба и плацебо соответственно. 85 % ($n = 385$) больных в группе сорафениба и 90 % ($n = 407$) в группе плацебо принимали препараты без задержки. Отметим, что 285 (63 %) пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, и 104 (48 %) пациента, переведенных на терапию сорафенибом, продолжали применять этот препарат после прогрессирования заболевания согласно критериям оценки эффекта лечения солидных опухолей (RECIST), если, по

мнению исследователя, имелась клиническая польза; продолжительность приема сорафениба у этой категории больных составила 24,9 (медиана 14,9 нед.) и 16,8 нед. (медиана 10,6 нед.) соответственно. Среди пациентов, первоначально рандомизированных в группу плацебо, 61 % общей дозы, полученной на протяжении всего исследования, приходился на сорафениб.

ПЖБП и ОПЖ

В январе 2005 г. плановый промежуточный анализ ПЖБП, проведенный независимыми экспертами, выявил, что у больных, получавших сорафениб, ПЖБП была статистически значимо больше, чем у пациентов, рандомизированных в группу плацебо (медиана ПЖБП 5,5 vs 2,8 мес. соответственно; ОР 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; $p < 0,000001$).¹² На основании этих данных протокол исследования TARGET был изменен, и пациенты из группы плацебо в дальнейшем смогли получать сорафениб. Первый плановый анализ продолжительности жизни в рамках исследования TARGET выполнен в марте 2005 г., когда на прием сорафениба было переведено 48 % пациентов, первоначально рандомизированных в группу плацебо. На тот момент умерло 220 больных, в т. ч. 97 (22 %) в группе сорафениба и 123 (27 %) в группе плацебо. Хотя лечение сорафенибом приводило к увеличению ОПЖ (данные отсутствуют vs 14,7 мес. для плацебо; ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94; $p = 0,015$; $\alpha = 0,0094$ для промежуточного анализа), различия не достигли границы О'Брайена—Флеминга для статистической значимости (табл. 2; см. также приложение, табл. А1). Второй анализ продолжительности жизни провели через 6 мес. после перекреста (ноябрь 2005 г.), когда умерло 376 больных (в группе сорафениба — 171, в группе плацебо — 196). В этом анализе у больных, первоначально рандомизированных в группу сорафениба, ОПЖ оказалась больше, чем у больных, рандомизированных в группу плацебо (19,3 vs 15,9 мес.; ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,95; $p = 0,015$), хотя различия снова не достигли границы статистической значимости. Всего к установленному сроку (16 мес. после перекреста, сентябрь 2006 г.) умер 561 больной (278 — в группе сорафениба; 283 — в группе плацебо). В окончательном анализе данных по пациентам, отобраным по принципу ИТТ, продолжительность жизни в группе сорафениба оказалась не больше, чем в группе плацебо (17,8 vs 15,2 мес.; ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,04; $p = 0,146$) (рис. 1, А). Чтобы выяснить, повлиял ли перекрест на ОПЖ, был проведен анализ с цензурированием пациентов, переведенных с плацебо на сорафениб на момент перекреста. В этом случае ОПЖ после лечения сорафенибом оказалась больше, чем после применения плацебо (17,8 vs 14,3 мес.; ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,97; $p = 0,0287$) (рис. 1, В).

Безопасность

В целом сорафениб переносился хорошо, при этом большинство нежелательных явлений относилось к I или II степени тяжести, было обратимым и поддавалось лечению. Нежелательные явления, обусловленные лечением, у всех больных, рандомизированных в группу сорафениба или плацебо, а также у больных, переведенных с плацебо на сорафениб, перечислены в табл. 3. Нежелательные явления III–IV степени встречались нечасто как среди пациентов, первоначально рандомизированных в группу сорафениба, так и среди переведенных на него с плацебо; диарея, слабость, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь или отслойка эпидермиса наблюдались более чем у 2 % пациентов.

У 22 (4,9 %) больных, рандомизированных в группу сорафениба, отмечены приступы стенокардии или инфаркт миокарда, при этом 6 событий отнесли к категории обусловленных изучаемым препаратом. Перерыв в лечении потребовался 6 пациентам, получавшим сорафениб, и 1 пациенту снизили дозу. Один приступ стенокардии в группе сорафениба привел к окончательной отмене изучаемого препарата. Следует заметить, что больных в группе сорафениба наблюдали дольше, при этом наблюдали и тех участников, у которых было выявлено прогрессирование. У 3 (1,4 %) пациентов, переведенных с плацебо на сорафениб, и у 2 (0,4 %) получавших плацебо зарегистрированы приступы стенокардии и/или инфаркт миокарда. Нарушения мозгового кровообращения отмечены у 7 (1,5 %) пациентов, получавших сорафениб, у 3 (0,7 %) — плацебо, и ни у одного из пациентов, переведенных с плацебо на сорафениб.

Уровень VEGF как прогностический фактор для ПЖБП и ОПЖ при почечноклеточном раке

По данным предыдущих исследований, предполагается, что уровень VEGF может быть прогностическим фактором при почечноклеточном раке.¹⁴ На основании этих данных, а также с учетом того, что сорафениб является ингибитором VEGFR-2, выдвинута гипотеза о том, что у больных с повышенным исходным уровнем VEGF применение сорафениба может принести дополнительную пользу. По этой причине мы изучили уровень VEGF в данном исследовании. Исходный уровень VEGF, подающийся оценке, был у 712 больных. При однофакторном анализе результатов лечения в зависимости от уровня VEGF (как непрерывной переменной) в группе плацебо обнаружено, что уровень VEGF обратно пропорционален ПЖБП ($p = 0,0013$; рис. 1, С) и ОПЖ ($p = 0,0009$; данные не приводятся).

У пациентов с более высоким риском по классификации MSKCC (менее благоприятный прогноз) или большим

Таблица 2. Результаты анализов ОПЖ в клиническом исследовании TARGET

Анализ ОПЖ и дата	Описание	Число событий	Медиана ОПЖ, мес.				p
			Сорафениб	Плацебо	ОР	95% ДИ	
Первый промежуточный анализ ОПЖ (май 2005 г.)	До перекреста	220	Не достигнута	14,7	0,71	0,54–0,94	0,015
Второй промежуточный анализ ОПЖ (ноябрь 2005 г.)	Через 6 мес. после перекреста	367	19,3	15,9	0,77	0,63–0,95	0,015
Окончательный анализ ОПЖ (сентябрь 2006 г.)	Через 16 мес. после перекреста	561	17,8	15,2	0,88	0,74–1,04	0,146
Дополнительный анализ ОПЖ с цензурированием больных, получавших плацебо (сентябрь 2006 г. ^а)	Данные по ОПЖ цензурированы в отношении больных, рандомизированных в группу плацебо, переведенных на сорафениб и известных как живые, для минимизации влияния перекреста	424	17,8	14,3	0,78	0,62–0,97	0,029 ^б

^а Данные больных, получавших плацебо с июня 2005 г.

^б Различия статистически значимо.

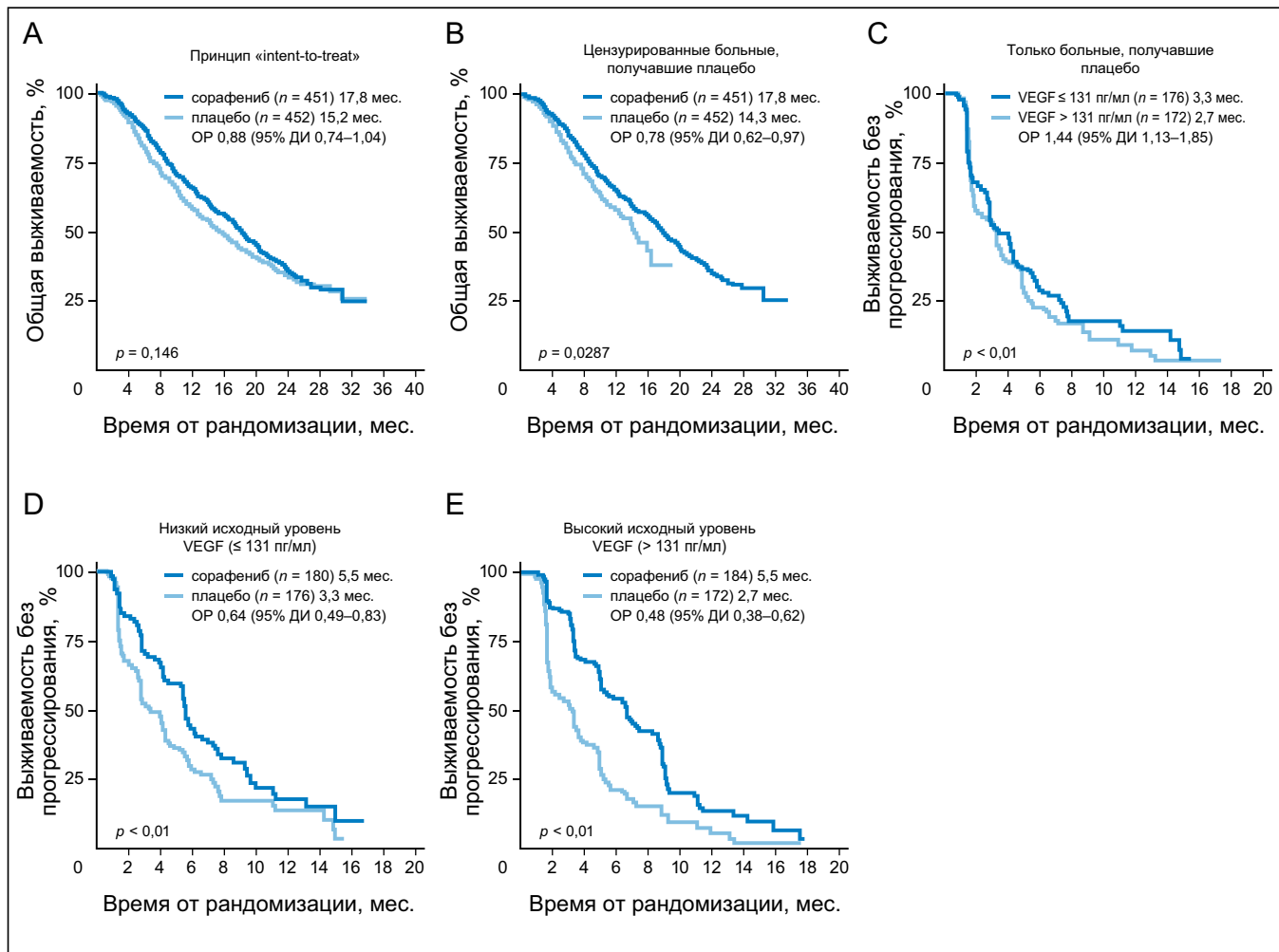


Рис. 1. Окончательные данные по общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). (А) Анализ окончательной ОВ методом Каплана—Мейера по принципу «intent-to-treat». (В) Анализ окончательной ОВ методом Каплана—Мейера с цензурированием больных, получавших плацебо. (С) Анализ ВБП методом Каплана—Мейера в группе больных, рандомизированных в группу плацебо, в зависимости от исходного уровня VEGF. (D, E) Анализ ВБП методом Каплана—Мейера в зависимости от исходного уровня VEGF

Таблица 3. Нежелательные явления, обусловленные лечением, в т. ч. III и IV степени выраженности, у всех больных, рандомизированных в группу сорафениба или плацебо, и у больных, рандомизированных в группу плацебо и переведенных на сорафениб

Нежелательные явления, обусловленные лечением ^a	Сорафениб ($n = 452$)				Плацебо ($n = 451$)				Переведенные с плацебо на сорафениб ($n = 216$)			
	Любая степень		III–IV степень		Любая степень		III–IV степень		Любая степень		III–IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все нежелательные явления, обусловленные лечением	392	87	132	29	242	54	29	7	173	80	63	29
Диарея	216	48	14	3	49	11	4	1	103	48	10	5
Повышенная утомляемость	133	29	14	3	74	16	5	1	53	25	10	5
Тошнота	85	19	1	< 1	56	12	1	< 1	30	14	3	1
Артериальная гипертония	78	17	15	4	5	1	0	0	28	13	8	4
Потеря аппетита	63	14	2	< 1	31	7	4	1	34	16	1	1
Сухость кожи	58	13	0	0	12	3	0	0	18	8	0	0
Рвота	54	12	3	1	26	6	1	< 1	19	9	2	1
Похудение	38	8	5	1	6	1	0	0	23	11	3	1
Запор	33	7	0	0	16	4	0	0	15	7	0	0
Головная боль	29	6	0	0	16	4	0	0	9	4	0	0
Боль в суставах	25	6	1	< 1	10	2	0	0	3	1	0	0
Стоматит	23	5	0	0	8	2	0	0	21	10	1	1
Боль в животе	23	5	1	< 1	14	3	1	< 1	6	3	0	0
Боль в мышцах	23	5	0	0	7	2	0	0	5	2	0	0
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	151	33	29	6	37	8	2	< 1	80	37	14	7
Сыпь и/или отслойка эпидермиса	187	41	6	1	59	13	1	< 1	63	29	8	4
Алопеция	140	31	0	0	19	4	0	0	73	34	0	0
Зуд	77	17	1	< 1	20	4	0	0	24	11	0	0
Поражение кожи и прочие	53	12	0	0	9	2	0	0	21	10	1	1

^aУ 5% больных и более в любой группе.

баллом по шкале ECOG (более тяжелое общее состояние) исходный уровень VEGF был статистически значимо выше, чем у пациентов с низким риском по классификации MSKCC ($p < 0,0001$) или меньшим показателем баллом по шкале ECOG ($p < 0,0001$) (табл. 4), что послужило дополнительным доказательством того, что высокий уровень VEGF — фактор неблагоприятного прогноза у больных почечноклеточным раком. Между полом (мужской vs женский; $p = 0,7595$), возрастом (< 65 vs ≥ 65 лет; $p = 0,2904$), стадией заболевания при включении в исследование (III vs IV стадия; $p = 0,3879$) и исходным уровнем VEGF статистически значимой зависимости не выявлено (см. табл. 4).

Чтобы выяснить, дает ли уровень VEGF дополнительную прогностическую информацию независимо от общего состояния по шкале ECOG и риска по классификации MSKCC, проведены многофакторные анализы (табл. 5). Обнаружено, что риск по классификации MSKCC и исходный уровень VEGF являются независимыми прогностическими факторами в отношении ПЖБП, если в анализ включали только больных, получавших плацебо (MSKCC, $p = 0,0012$; уровень VEGF, $p = 0,0231$), но не сорафениб (MSKCC, $p = 0,0657$; уровень VEGF, $p = 0,6252$). При анализе ОПЖ риск по классификации MSKCC, общее состояние по шкале ECOG и исходный уровень VEGF оказались независимыми прогностическими факторами как у пациентов, получавших плацебо (MSKCC, $p < 0,0001$; ECOG, $p = 0,0018$; уровень VEGF, $p = 0,0416$), так и у пациентов, получавших сорафениб (MSKCC, $p < 0,0001$; ECOG, $p = 0,0248$; уровень VEGF, $p = 0,0145$) (см. табл. 5).

Первоначальный анализ исходного уровня VEGF и противоопухолевой активности сорафениба (оцениваемой по ПЖБП) с использованием медианы (131 пг/мл) в группах с высоким и низким уровнем VEGF показал, что применение сорафениба оказалось полезным в обеих группах (рис. 1, D, E). Однако в группе с высоким уровнем VEGF выявлена тенденция к большей пользе от применения сорафениба (ОР 0,48; 95% ДИ 0,38–0,62), чем в группе с низким уровнем VEGF (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,83; $p = 0,096$ для взаимодействия между уровнем VEGF и видом применяемого препарата). Для уточнения характера полученных различий проведен дополнительный анализ с использованием 25-го и 75-го процентилей, чтобы определить разницу между группами с низким и высоким уровнем VEGF по половине собранных данных (для формулировки гипотезы; выбор случайным методом). Различие в пользе между группами с высоким и низким уровнем VEGF было самым заметным при использовании 75-го перцентиля (254 пг/мл, ОР 0,27, 95% ДИ 0,15–0,46 для высокого уровня VEGF vs ОР 0,58, 95% ДИ 0,43–0,78 для низкого уровня VEGF; $p = 0,020$ для

Демографический показатель	Число больных	Исходный уровень VEGF, пг/мл		
		Средний	Медиана	<i>p</i>
Пол				0,76
Мужчины	509	206	126	
Женщины	199	212	137	
Возраст, лет				0,29
< 65	496	214	137	
≥ 65	212	193	122	
Риск по классификации MSKCC				< 0,0001
Низкий	362	159	102	
Промежуточный	346	258	161	
ОС по шкале ECOG, баллы				< 0,0001
0	347	176	108	
1	354	233	143	
2	7	526	161	
Стадия заболевания на момент включения в исследование				0,39
III	21	251	110	
IV	687	206	132	

Сокращения: ОС — общее состояние.

взаимодействия), при этом у больных с высоким уровнем VEGF польза от применения сорафениба оказалась больше (табл. A2 приложения, доступного только через Интернет). В пользу этой находки свидетельствует анализ второй половины данных (подтверждающий набор данных; $p = 0,023$; см. приложение, табл. A2), что также говорит о большей пользе применения сорафениба (оцениваемую в ПЖБП) в группе с высоким уровнем VEGF, хотя сорафениб оказался полезным и при низком, и высоком уровне VEGF.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое исследование TARGET доказало, что применение сорафениба удваивало ПЖБП у больных диссеминированным почечноклеточным раком, уже получавших лечение. Окончательный анализ продолжительности жизни был затруднен тем, что участников исследования, получавших плацебо, переводили на сорафениб. Этот факт мог отчасти объяснять отсутствие преимущества в отношении продолжительности жизни при окончательном анализе. При плановом дополнительном анализе, в котором пациенты, переведенные с плацебо на сорафениб, были цензурированы, лечение сорафенибом дало преимущество в виде увеличения продолжительности жизни по сравнению с плацебо, что лишнее раз подтвердило влияние перекреста на основной оцениваемый показатель.

Сорафениб хорошо переносился, и большинство нежелательных явлений относилось к I–II степени выра-

Показатель	ПЖБП						ОПЖ					
	Плацебо			Сорафениб			Плацебо			Сорафениб		
	<i>p</i>	Расчетное значение	SE	<i>p</i>	Расчетное значение	SE	<i>p</i>	Расчетное значение	SE	<i>p</i>	Расчетное значение	SE
ОС по шкале ECOG	0,23	0,15984	0,13378	0,71	0,0509	0,13691	0,0018	0,6746	0,21667	0,025	0,30932	0,13782
Риск по классификации MSKCC	0,0012	0,44099	0,13589	0,066	0,26177	0,14222	< 0,0001	1,01794	0,23268	< 0,0001	0,73377	0,14185
Исходный уровень VEGF	0,023	0,0005666	0,0002493	0,63	0,0001435	0,0002937	0,042	0,0007215	0,000354	0,015	0,0006643	0,0002718

Сокращения: SE — ошибка среднего; ОС — общее состояние.

женности, хорошо поддавалось лечению и не отличалось от обнаруженных ранее. Отмеченные сердечно-сосудистые осложнения встречаются чаще, чем в первоначальном отчете, и совпадают с теми, что выявлены при лечении другими препаратами — ингибиторами процессов с участием VEGF. Хотя делать однозначные выводы по этим осложнениям нельзя из-за большей длительности наблюдения больных, получавших сорафениб, по сравнению с плацебо, они могут указывать на кардиотоксичность препаратов такого типа. Предстоит изучить, можно ли уменьшить это токсическое действие препаратов — ингибиторов рецепторов VEGF за счет более активного лечения артериальной гипертензии.

Повышенная активность VEGF в опухолях часто наблюдается у больных почечноклеточным раком.⁷ В предыдущих исследованиях показано, что уровень VEGF в сыворотке коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, стадией заболевания и частотой рецидивов после радикального удаления опухоли.¹⁴ Уровень VEGF в сыворотке также связывали с менее благоприятным результатом лечения сунитинибом.¹⁵ Результаты нашего исследования подтверждают прогностическую роль VEGF на примере самой большой группы больных почечноклеточным раком, изученной на сегодняшний день. Прогностическое значение уровня VEGF сохраняется при многофакторных анализах, включающих риск по классификации MSKCC и общее состояние по шкале ECOG, и это предполагает, что уровень VEGF указывает на более агрессивные биологические свойства опухоли, не отраженные в упомянутой выше классификации и шкале. Кроме того, хотя сорафениб полезен больным как с высоким, так и с низким уровнем VEGF (что оценивали по ПЖБП), представленные здесь данные предполагают, что у больных с высоким уровнем VEGF, которые до лечения находятся в менее выгодном положении из-за неблагоприятного прогноза, эта польза может быть более выраженной.

Обновленные результаты клинического исследования TARGET, включая данные до перекреста, а также через 6 и 16 мес. после него (контрольный и окончательный сроки) показывают, что сорафениб приносил статистически значимую клиническую пользу у больных почечноклеточным раком. Хотя окончательные анализы ОПЖ осложнились тем, что часть участников была переведена с плацебо на сорафениб, цензурирование этих пациентов при перекресте выявило статистически значимое увеличение ОПЖ у тех, кого рандомизировали в группу сорафениба.

Эти данные подтверждают результаты планового промежуточного анализа в рамках исследования TARGET: сорафениб эффективен при лечении диссеминированного почечноклеточного рака. Они согласуются также с уже опубликованными данными по сунитинибу и показывают, что ИТК увеличивают ОПЖ при почечноклеточном раке, хотя перекрест и последующее лечение отчасти стирают различие.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимноотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимноотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта инте-

ресов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Sibyl Anderson, Bayer HealthCare (C); Gloria Hofilena, Bayer HealthCare (C); Minghua Shan, Bayer HealthCare (C); Carol Pena, Bayer HealthCare (C); Chetan Lathia, Bayer HealthCare (C) **Консультант или советник:** Bernard Escudier, Bayer HealthCare (C), Pfizer (C), Roche (C); Tim Eisen, Bayer HealthCare (C), Pfizer (C), Wyeth (C); Walter M. Stadler, Onyx (C), Bayer HealthCare (C), Pfizer (C), Genentech (C), Novartis (C), Wyeth (C); Cezary Szczylik, Bayer HealthCare (C); Michael Staehler, Bayer HealthCare (C); Thomas E. Hutson, Bayer HealthCare (C), Pfizer (C), Wyeth (C); Martin Gore, Bayer HealthCare (C); Carol Pena, Bayer HealthCare (C); Ronald M. Bukowski, Pfizer (C), Bayer HealthCare (C), Wyeth (C), Novartis (C), Genentech (C), Antigenics (C), Regeneron (C) **Владелец акций:** Walter M. Stadler, Abbott; Sibyl Anderson, Bayer HealthCare; Gloria Hofilena, Bayer HealthCare; Minghua Shan, Bayer HealthCare; Carol Pena, Bayer HealthCare; Chetan Lathia, Bayer HealthCare **Гонорары:** Bernard Escudier, Bayer HealthCare, Roche, Pfizer, Genentech, Novartis; Tim Eisen, Bayer HealthCare, Pfizer, Wyeth; Cezary Szczylik, Bayer HealthCare; Michael Staehler, Bayer HealthCare; Sylvie Negrier, Bayer HealthCare, Wyeth, Pfizer; Thomas E. Hutson, Bayer HealthCare, Pfizer, Wyeth; Martin Gore, Bayer HealthCare; Ronald M. Bukowski, Pfizer, Bayer HealthCare, Onyx, Genentech, Wyeth, Novartis **Средства на исследование:** Tim Eisen, Bayer HealthCare, Pfizer; Walter M. Stadler, Bayer HealthCare, Pfizer, Genentech, Novartis, Exilixis, Amgen, Bristol-Meyers Squibb, AstraZeneca, Imclone Systems; Michael Staehler, Bayer HealthCare; Sylvie Negrier, Wyeth; Thomas E. Hutson, Bayer HealthCare, Pfizer, Wyeth; Martin Gore, Bayer HealthCare; Ronald M. Bukowski, Pfizer, Bayer HealthCare, Novartis, Wyeth **Обязательство эксперта:** Walter M. Stadler, Novartis (C); Cezary Szczylik, Bayer HealthCare (C) **Другие компенсации:** Tim Eisen, Bayer HealthCare; Cezary Szczylik, Bayer HealthCare

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Bernard Escudier, Tim Eisen, Walter M. Stadler, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Martin Gore, Gloria Hofilena, Minghua Shan, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski

Предоставление материалов исследования или больных: Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stephane Oudard, Michael Staehler, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Apurva A. Desai, Frederic Rolland, Tomasz Demkow, Thomas E. Hutson, Martin Gore, Ronald M. Bukowski

Сбор и обработка данных: Stephane Oudard, Frederic Rolland, Martin Gore, Sibyl Anderson, Gloria Hofilena, Carol Pena, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski

Анализ и интерпретация данных: Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Apurva A. Desai, Thomas E. Hutson, Sibyl Anderson, Gloria Hofilena, Minghua Shan, Carol Pena, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski

Подготовка рукописи: Walter M. Stadler, Thomas E. Hutson, Sibyl Anderson, Carol Pena, Ronald M. Bukowski

Окончательное одобрение рукописи: Walter M. Stadler, Cezary Szczylik, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Christine Chevreau, Apurva A. Desai, Frederic Rolland, Thomas E. Hutson, Martin Gore, Gloria Hofilena, Minghua Shan, Carol Pena, Chetan Lathia, Ronald M. Bukowski

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007
2. Costa LJ, Drabkin HA: Renal cell carcinoma: New developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 12:1404-1415, 2007
3. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al: Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 30:843-852, 2003
4. Gitlitz BJ, Figlin RA: Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin North Am* 30:589-600, 2003
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530-2540, 1999
6. van Houwelingen KP, van Dijk BA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al: Prevalence of von Hippel-Lindau gene mutations in sporadic renal cell carcinoma: Results from The Netherlands cohort study. *BMC Cancer* 5:57, 2005
7. Na X, Wu G, Ryan CK, et al: Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 170:588-592, 2003
8. Herbst RS: Therapeutic options to target angiogenesis in human malignancies. *Expert Opin Emerg Drugs* 11:635-650, 2006
9. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099-7109, 2004
10. Bayer Pharmaceuticals: Nexavar (sorafenib) prescribing information. http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Nexavar_PI.pdf
11. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:2505-2512, 2006
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134, 2007
13. DeMets L: Discrete sequential boundaries for clinical trial. *Biometrika* 70:659-663, 1983
14. Jacobsen J, Rasmussen T, Grankvist K, et al: Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 163:343-347, 2000
15. George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al: Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results and analysis of circulating biomarkers. *J Clin Oncol* 25:243s, 2007 (suppl; abstr 5035)



Сравнительная оценка общей выживаемости и обновленных результатов применения сунитиниба и интерферона-альфа при метастатическом почечноклеточном раке

Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Roberto Pili, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Jeffrey A. Sosman, Ewa Solska, George Wilding, John A. Thompson, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin

РЕФЕРАТ

Цель

Рандомизированное исследование III фазы показало превосходство сунитиниба над интерфероном-альфа (ИФН- α) по безрецидивной выживаемости (основной оцениваемый показатель); эти препараты использовались в качестве первой линии терапии при метастатическом почечноклеточном раке (ПКР). В настоящей статье представлен заключительный анализ выживаемости и обновленные результаты.

Характеристика больных и методы исследования

750 пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, не получавших ранее лечения, были рандомизированы в две группы: в одной больные получали сунитиниб по 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. с последующим перерывом 2 нед.; в другой — ИФН- α в дозе 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. Сравнение общей выживаемости проводили с использованием двустороннего лог-рангового критерия, а также критерия Уилкоксона. Выживаемость без прогрессирования, противоопухолевый ответ и показатели безопасности оценены с учетом обновленной информации.

Результаты

При первичном анализе с использованием нестратифицированного лог-рангового критерия медиана общей выживаемости была выше в группе сунитиниба по сравнению с группой ИФН- α (26,4 vs 21,8 мес. соответственно; отношение рисков [ОР] 0,821; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,673–1,001, $p = 0,051$) ($p = 0,013$ по нестратифицированному критерию Уилкоксона). При применении стратифицированного лог-рангового критерия ОР составило 0,818 (95% ДИ 0,669–0,999, $p = 0,049$). В группе ИФН- α 33% пациентов после прекращения исследования получали сунитиниб, а 32% — другие ингибиторы фактора роста эндотелия. Медиана выживаемости без прогрессирования при приеме сунитиниба составила 11 мес., а при лечении ИФН- α — 5 мес. ($p < 0,001$). Частота объективных ответов при терапии сунитинибом достигла 47%, при лечении ИФН- α — 12% ($p < 0,001$). Из наиболее частых нежелательных явлений III степени, связанных с приемом сунитиниба, регистрировались гипертензия (12%), слабость (11%), диарея (9%) и ладонно-подошвенный синдром (9%).

Заключение

При метастатическом ПКР сунитиниб в качестве препарата первой линии обеспечивает более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с ИФН- α , а также увеличение частоты противоопухолевого ответа и безрецидивной выживаемости. Увеличение общей выживаемости свидетельствует об улучшении прогноза у пациентов с ПКР в эпоху таргетной терапии.

J Clin Oncol 27:3584-3590. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Сунитиниб представляет собой мультитаргетный пероральный ингибитор тирозинкиназ эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста.¹ Высокая частота ответа при использовании сунитиниба во второй линии терапии^{2,3} привела к разработке и проведению рандомизированного исследования III фазы, в котором сунитиниб и интерферон-альфа (ИФН- α) сравнивали в качестве препаратов первой линии при метастатическом почечноклеточном раке (ПКР).⁴ Ранее были представлены результаты планового промежуточного анализа исследования III фазы, ко-

торые показали превосходство сунитиниба над ИФН- α по длительности безрецидивного периода (11 vs 5 мес. соответственно); при этом результаты лучевых методов контрольных исследований подвергались независимой оценке третьей стороной ($p < 0,001$).⁴ При промежуточном анализе было достигнуто запланированное значение основного оцениваемого показателя, но медиана общей продолжительности жизни в обеих группах не была достигнута. В настоящей работе представлен окончательный анализ общей выживаемости, а также обновленная информация по эффективности и безопасности.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; Baylor Sammons Cancer Center-Texas Oncology, PA, Dallas, TX; Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; Cleveland Clinic Taussig Cancer Center, Cleveland, OH; Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Vanderbilt University, Nashville, TN; University of Wisconsin Paul P. Carbone Comprehensive Cancer Center, Madison, WI; Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA; Pfizer Global Research and Development, La Jolla; City of Hope National Medical Center, Duarte, CA; Klinika Onkologii Oddzial Chemioterapii, Poznan; Military Institute of Medicine, Warsaw; Wojewodzka Przychodnia Onkolog, Gdansk, Poland; Hoptial Europeen Georges-Pompidou, Paris; Centre Leon Berard, Lyon, France; Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada; and Institut Catala d'Oncologia, Barcelona, Spain.

Получено 12 сентября 2008 г.; одобрено 5 марта 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 1 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано Pfizer, Ла-Хойя, США.

Частично доложено на 44-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 30 мая — 3 июня 2008 г., Чикаго, США.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к Robert J. Motzer, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10021; e-mail: motzerr@mskcc.org.

Благодарности включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) благодарности не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2722-3584/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

В исследовании участвовали пациенты 18 лет и старше, которые не получали лечения по поводу метастатического ПКР, содержащего светлоклеточный компонент. Дополнительные критерии отбора описаны ранее.⁴ Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы; сунитиниб (Сутент; Pfizer, США) сравнивался с ИФН-α в первой линии лечения метастатического ПКР. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группы сунитиниба или ИФН-α; стратификация проводилась с использованием ранее описанных методик.⁴ Данное исследование было одобрено экспертным советом организации или комитетом по этике участвующих центров и проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, а также принципами надлежащей клинической практики.

Сунитиниб назначался в дозе 50 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 4 нед. с 2-недельным перерывом, препарат был предоставлен компанией Pfizer, спонсором исследования. Интерферон представлял собой коммерчески доступный препарат ИФН-α-2а (Роферон-А; Roche, США), который также предоставила компания Pfizer. ИФН-α вводили подкожно 3 раза в неделю (в последовательные дни инъекции не делали) по 3 млн МЕ на инъекцию в первую неделю, 6 млн МЕ — во вторую неделю и далее — по 9 млн МЕ. Для борьбы с нежелательными явлениями в зависимости от их типа и тяжести допускалось снижение дозы или прекращение приема любого из препаратов в соответствии с протоколом. В обеих группах лечение продолжалось до прогрессирования опухоли, проявления нежелательных явлений или отказа больного продолжать участие в исследовании.

Оценка эффективности и безопасности

Основным оцениваемым показателем была выживаемость без прогрессирования, дополнительными — частота объективных ответов, общая выживаемость, результаты лечения по оценке самих больных и безопасность сравниваемых препаратов. Опухолевый ответ оценивали по данным КТ/МРТ в запланированные моменты времени согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST);⁵ анализ проводился лечащими врачами и независимой лабораторией диагностической визуализации (RadPharm, США).⁴ Централизованный анализ томограмм был завершен в сентябре 2007 г., поскольку запланированное значение основного показателя было получено на этапе предварительного анализа. Поэтому в настоящей статье говорится только об обновленных результатах.

После окончания исследования пациентов обследовали каждые 2 мес., чтобы оценить выживаемость; собирали также данные о последующем противоопухолевом лечении, используя индивидуальные регистрационные карты. Безопасность препаратов оценивали с использованием документации о нежелательных явлениях, физикального исследования и равновесной радионуклидной вентрикулографии. На протяжении всего исследования в центральной лаборатории выполняли общий и биохимический анализы крови. Нежелательные явления классифицировали в соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака США (версия 3.0).^{4,6}

Статистический анализ

Размер выборки, необходимый для оценки выживаемости без прогрессирования, одновременно позволял определить различия общей выживаемости. Ранее было показано, что общая выживаемость пациентов, получавших ИФН-α в качестве препарата первой линии, составляла приблизительно 13 мес.⁷ В общей сложности требовалось зарегистрировать 390 событий для двустороннего нестратифи-

цированного лог-рангового критерия с общим двусторонним уровнем значимости $p = 0,05$ и 85%-й мощностью для обнаружения улучшения общей выживаемости на 35,7%. Анализ включил данные всех рандомизированных пациентов (принцип «intent-to-treat»).

Анализы времени до события («time-to-event») проводили с помощью метода Каплана—Мейера и регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, при этом для каждого оцениваемого показателя вычисляли отношение рисков (ОР) и двусторонние 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) для медиан. Статистические методы, применяемые для оценки безрецидивной выживаемости, частота объективных ответов и другие используемые методы оценки опубликованы ранее.⁴

Для того чтобы оценить взаимосвязь между эффективностью лечения и общей выживаемостью, использовали нестратифицированный и стратифицированный лог-ранговый критерии, а также критерий Уилкоксона. При первичном анализе применяли нестратифицированный статистический лог-ранговый критерий. В анализ включены следующие три предварительно заданных фактора стратификации: активность лактатдегидрогеназы более или не более 1,5 верхней границы нормы, общее состояние по критериям Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 или 1 балл, а также отсутствие или наличие в анамнезе нефрэктомии.

Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса создали для изучения влияния на общую выживаемость исходных характеристик, в т. ч. возраста, пола и других известных факторов риска.⁷ Каждый прогностический фактор предварительно оценивали с помощью модели Кокса, в которую включали оцениваемый параметр и лечение. Для разработки модели Кокса ко всем переменным применяли процесс обратной элиминации, при этом для определения окончательного набора значимых факторов использовали 5%-й уровень переменной для нахождения в модели.

Первоначально сунитиниб был зарегистрирован в январе 2006 г. и в настоящее время повсеместно одобрен для лечения распространенного ПКР. Исходя из этого, а также учитывая тот факт, что в данном исследовании основным оцениваемым показателем была выживаемость без прогрессирования,⁴ в протокол исследования с разрешения независимого комитета по мониторингу безопасности были внесены поправки, позволяющие пациентам из группы ИФН-α переходить на прием сунитиниба в случае подтвержденного прогрессирования опухоли. Для оценки влияния лечения сунитинибом или ИФН-α на общую выживаемость (в т. ч. цензурирование пациентов, учитывая время их перевода на прием сунитиниба) проведены дополнительные предварительные анализы.



Рис. 1. Набор в исследование и результаты лечения. ^a 25 больных из группы ИФН-α перешли во время исследования на прием сунитиниба

Таблица 1. Нежелательные явления, связанные с лечением, и некоторые отклонения от нормы лабораторных показателей

Нежелательные явления и отклонения лабораторных показателей	Пациенты, %					
	Сунитиниб (n = 375)			ИФН- α (n = 360)		
	Любая степень	III степень	IV степень	Любая степень	III степень	IV степень
Нежелательное явление						
Диарея ^a	61	9	0	15	1	0
Слабость	54	11	0	52	13	< 1
Тошнота ^a	52	5	0	35	1	0
Дисгевзия	46	< 1	0	15	0	0
Анорексия	34	2	0	28	2	0
Диспепсия	31	2	0	5	< 1	0
Рвота ^a	31	4	0	12	1	0
Гипертензия ^a	30	12	0	4	1	0
Стоматит	30	1	0	4	< 1	0
Ладонно-подошвенный синдром ^a	29	9	0	3	1	0
Изменение цвета кожи	27	< 1	0	1	0	0
Воспаление слизистой оболочки	26	2	0	3	1	0
Сыпь	24	1	< 1	8	< 1	0
Сухость кожи	21	< 1	0	6	0	0
Астения ^a	20	7	< 1	19	4	0
Изменение цвета волос	20	0	0	1	0	0
Носовые кровотечения	18	1	0	2	0	0
Боль в конечностях	18	1	0	3	0	0
Головная боль	14	1	0	16	0	0
Гипотиреоз	14	2	0	2	< 1	0
Снижение фракции выброса левого желудочка	13	3	0	3	1	0
Боль в горле	13	1	0	1	0	0
Периферические отеки	13	1	0	1	0	0
Алопеция	12	0	0	9	0	0
Сухость во рту	12	0	0	6	< 1	0
Снижение массы тела	12	< 1	0	14	< 1	0
Запор	12	< 1	0	4	0	0
Метеоризм	11	0	0	2	0	0
Боль в животе ^a	11	2	0	3	0	0
Артралгия	11	< 1	0	14	< 1	0
Одышка	10	2	0	8	1	< 1
Эритема	10	1	0	1	0	0
Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь	10	< 1	0	1	0	0
Пониженный аппетит	10	< 1	0	11	0	0
Глоссалгия	10	0	0	1	0	0
Гипертермия	8	1	0	35	< 1	0
Миалгия	8	< 1	0	17	1	0
Озноб	7	1	0	29	0	0
Отклонение от нормы лабораторных показателей						
Лейкопения ^a	78	8	0	57	2	0
Нейтропения ^a	77	16	2	50	8	1
Анемия	79	6	2	70	5	1
Повышенная концентрация креатинина	70	< 1	< 1	51	< 1	0
Тромбоцитопения ^a	68	8	1	26	1	0
Лимфопения ^a	68	16	2	69	24	2
Повышенная активность липазы ^a	56	15	3	46	7	1
Повышенная активность АсАТ	56	2	0	38	2	0
Повышенная активность АлАТ	51	2	< 1	40	2	0
Повышенная активность креатинкиназы	49	2	1	12	1	0
Повышенная активность щелочной фосфатазы	46	2	0	37	2	0
Повышенная концентрация мочевой кислоты ^a	46	0	14	33	0	8
Гипофосфатемия	31	6	< 1	24	6	0
Повышенная активность амилазы	35	5	1	32	3	< 1
Повышенный общий билирубин	20	1	0	2	0	0

ПРИМЕЧАНИЕ. Перечислены все связанные с лечением нежелательные явления, представляющие интерес, а также те, которые наблюдались по крайней мере у 10 % пациентов в группе сунитиниба. Степень выраженности оценивали в соответствии с общими терминологическими критериями Национального института рака США для нежелательных явлений, версия 3.0.

^aРазличия между группами сунитиниба и ИФН- α было статистически значимым ($p < 0,05$) при использовании точного критерия Фишера для суммы нежелательных явлений III и IV степени. Депрессия, частота которой не достигала 10 %, не упомянута в таблице; однако частота депрессии III–IV степени была статистически значимо выше в группе ИФН- α ($p = 0,028$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Исследование проводилось в 101 международной клинике в период с августа 2004 г. по октябрь 2005 г. Рандомизацию прошло 750 больных (по 375 в каждой группе) (рис. 1). 375 пациентов получили по крайней мере одну дозу сунитиниба. 15 (4 %) пациентов в группе ИФН-α отозвали свое согласие перед началом лечения, а остальные 360 пациентов получили по крайней мере одну дозу ИФН-α. Как описано ранее,⁴ группы лечения были сбалансированы по исходным характеристикам.

Лечение и безопасность

Средняя продолжительность лечения в группе сунитиниба составила 11 мес. (диапазон от менее 1 до 41 мес.), в группе ИФН-α — 4 мес. (от менее 1 до 40 мес.). На момент проведения данного анализа лечение продолжали получать 52 (14 %) пациента из группы сунитиниба и 6 (2 %) — из группы ИФН-α. Причинами отмены терапии были прогрессирование опухоли (60 % пациентов в группе сунитиниба и 65 % — в группе ИФН-α), нежелательные явления (19 % — в группе сунитиниба и 23 % — в группе ИФН-α), отзыв согласия на участие в исследовании (6 % — в группе сунитиниба и 10 % — в группе ИФН-α) и другие причины (2 % — в группе сунитиниба и 1 % — в группе ИФН-α) (см. рис. 1).

После изменения протокола (февраль 2006 г.) 25 (7 %) пациентов из группы ИФН-α перешли на терапию сунитинибом. На момент проведения настоящего анализа 10 из 25 больных продолжали прием сунитиниба и 15 прекратили лечение (преимущественно в связи с прогрессированием заболевания [*n* = 9] и нежелательными явлениями [*n* = 3]).

Большинство связанных с лечением нежелательных явлений чаще возникало в группе сунитиниба, чем ИФН-α (табл. 1). В обеих группах доля отклонений лабораторных показателей и нежелательных явлений III–IV степени была относительно низкой и постоянной при длительной терапии (сравнение проводилось с результатами промежуточного анализа).⁴

Из нежелательных явлений, связанных с лечением, снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 50 (13 %) пациентов в группе сунитиниба по сравнению с 12 (3 %) больными в группе ИФН-α, включая 10 (3 %) и 3 (1 %) больных в обеих группах соответственно с нарушением III степени. Гипотиреоз как нежелательное явление, связанное с лечением, выявлен у 51 (14 %) пациента, принимающего сунитиниб, по сравнению с 6 (2 %) пациентами в группе ИФН-α, в т. ч. III степень гипотиреоза зафиксирована у 6 (2 %) и 1 (< 1 %) больных соответственно.

Снижение дозы потребовалось 50 % пациентов, получавших сунитиниб, и 27 % пациентов в группе ИФН-α.

В период проведения клинического исследования в группе сунитиниба летальный исход наступил у 23 пациентов (в т. ч. 2 пациента, которые перешли с ИФН-α), в группе ИФН-α — 20 пациентов (что было определено как смерть не позднее 28 дней после введения последней дозы). Причинами смерти в группе сунитиниба были прогрессирование заболевания (*n* = 19), острая почечная недостаточность (*n* = 1), желудочные кровотечения (*n* = 1), дыхательная недостаточность (*n* = 1) и внезапная смерть (*n* = 1), а в группе ИФН-α — прогрессирование опухоли (*n* = 15), сердечно-сосудистые заболевания (*n* = 1), инфаркт миокарда (*n* = 1), дыхательная недостаточность (*n* = 1), внутричерепное кровоизлияние (*n* = 1) и внутричерепное кровоотечение, связанное с опухолью (*n* = 1). Три летальных исхода расценены как связанные с лечением, в т. ч. одна внезапная смерть в груп-

Таблица 2. Наилучший противоопухолевый ответ и выживаемость без прогрессирования

Ответ	Сунитиниб (<i>n</i> = 375)		ИФН-α (<i>n</i> = 375)	
	абс.	%	абс.	%
Объективный ответ ^a	176	47	46	12
Полная регрессия	11	3	4	1
Частичная регрессия	165	44	42	11
Стабилизация	150	40	202	54
Прогрессирование	26	7	69	18
Опухоль невозможно оценить или данные утрачены	23	6	58	15
Выживаемость без прогрессирования ^b				
Число проанализированных пациентов	375		375	
Медиана, мес.	11		5	
95% ДИ, мес.	11–13		4–6	

ПРИМЕЧАНИЕ. Противоопухолевый ответ оценивался исследователями согласно критериям RECIST.
^a *p* < 0,001 при сравнении групп сунитиниба и ИФН-α.
^b OR = 0,539; 95% ДИ 0,451–0,643; *p* < 0,001.

пе сунитиниба и 2 — в группе ИФН-α (по одному летальному случаю в результате сердечно-сосудистого заболевания и инфаркта миокарда).

Частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования

При лечении сунитинибом частота объективных эффектов была выше, чем при терапии ИФН-α (47 % в группе сунитиниба, 95% ДИ 42–52 %; 12 % в группе ИФН-α, 95% ДИ 9–16 %; *p* < 0,001) (табл. 2). У 11 пациентов в группе сунитиниба и у 4 — в группе ИФН-α достигнута полная регрессия опухоли. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования в группе сунитиниба составила 11 мес. (95% ДИ 11–13 мес.) по сравнению с 5 мес. (95% ДИ 4–6 мес.) в группе ИФН-α (OR 0,539; 95% ДИ 0,451–0,643; *p* < 0,001; см. табл. 2).

Общая выживаемость

Согласно данным первичного анализа с использованием нестратифицированного лог-рангового критерия (*p* = 0,013; нестратифицированный критерий Уилкоксона), медиана общей выживаемости была больше в группе сунитиниба, чем в группе ИФН-α (26,4 мес., 95% ДИ 23,0–32,9 мес. и 21,8 мес., 95% ДИ 17,9–26,9 мес. соответственно; OR 0,821; 95% ДИ 0,673–1,001; *p* = 0,051) (рис. 2). При использовании стратифицированного лог-рангового критерия OR составило 0,818 (95% ДИ 0,669–0,999; *p* = 0,049).

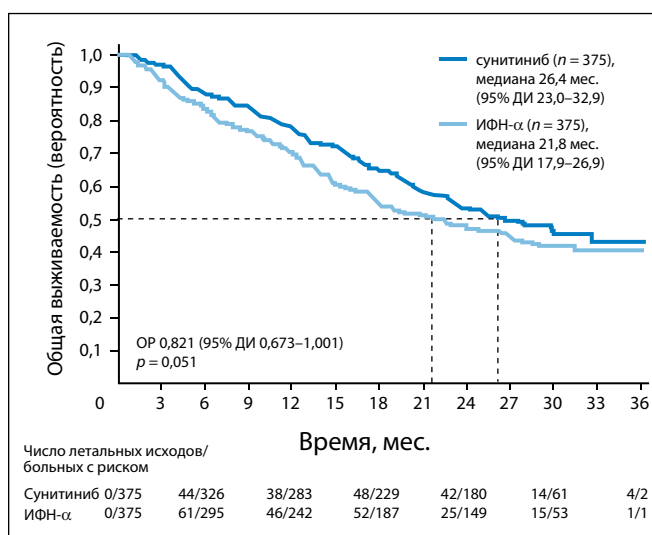


Рис. 2. Оценка общей выживаемости по методу Каплана—Мейера

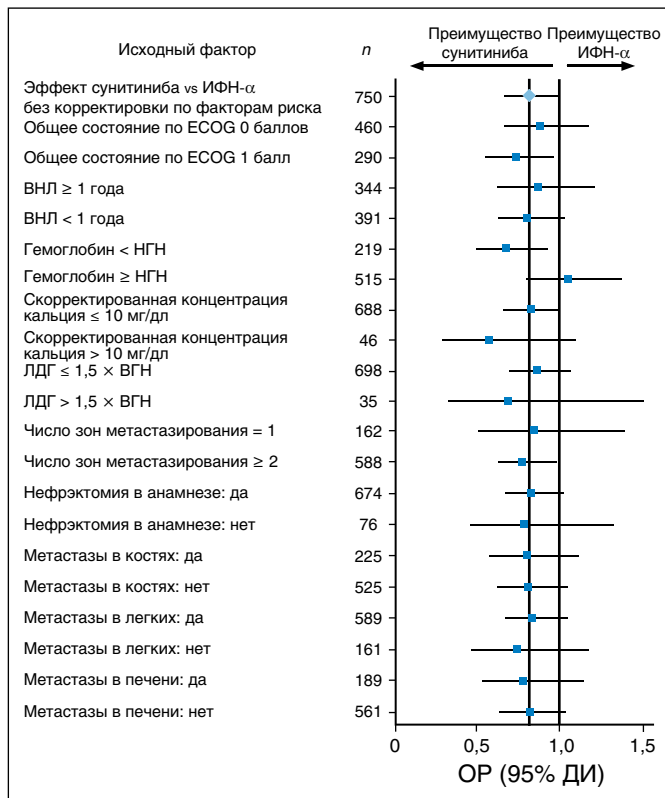


Рис. 3. Анализ общей выживаемости в подгруппах с учетом отдельных исходных факторов. У 15 больных утрачены данные о времени, прошедшем между диагностикой заболевания и началом лечения, у 16 — неизвестны уровень гемоглобина и скорректированная концентрация кальция, у 17 — отсутствуют сведения об активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). ВГН — верхняя граница нормы; НГН — нижняя граница нормы; ВНЛ — время, прошедшее с момента диагностики до начала лечения

Общая выживаемость в зависимости от прогностических факторов до лечения

Влияние исходных клинических признаков и ранее определенных прогностических факторов риска⁷ на общую выживаемость анализировали с помощью регрессионной модели пропорционального риска Кокса. Преимущество сунитиниба перед ИФН-α показано практически для каждой подгруппы пациентов (рис. 3).

При разработке модели Кокса в качестве значимых независимых прогностических факторов выживаемости учитывали следующие: общее состояние по шкале ECOG, уровень сывороточного гемоглобина, время, прошедшее от постановки диагноза до начала лечения, скорректированная концентрация кальция, активность щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и число зон метастазирования (табл. 3). При использовании этих семи прогностических факторов показано, что сунитиниб по сравнению с ИФН-α оказывал

Фактор	ОВ		
	ОР	95% ДИ	p
Лечение (сунитиниб vs ИФН-α)	0,764	0,623–0,936	0,0096
Общее состояние по шкале ECOG (0 vs 1 балл)	0,515	0,417–0,636	< 0,0001
Гемоглобин (≥ vs < НГН)	0,504	0,401–0,634	< 0,0001
Время от постановки диагноза до начала лечения (≥ vs < 1 года)	0,574	0,461–0,715	< 0,0001
Скорректированная концентрация кальция (≤ vs > 10 мг/дл)	0,466	0,327–0,664	< 0,0001
Щелочная фосфатаза (≤ vs > ВГН)	0,676	0,542–0,844	0,0005
Лактатдегидрогеназа (≤ vs > 1,5 × ВГН)	0,500	0,337–0,742	0,0006
Число зон метастазирования (1 vs ≥ 2)	0,664	0,503–0,876	0,0037

Сокращения: НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы.

статистически более значимое действие (ОР 0,764; 95% ДИ 0,623–0,936; p = 0,0096).

Пациентов делили на подгруппы по исходным клиническим характеристикам, используя критерии благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).⁷ Заметим, что для 17 пациентов в группе ИФН-α исходные данные MSKCC отсутствовали. В подгруппе промежуточного прогноза (56% получавших сунитиниб и 57% — ИФН-α) медиана общей выживаемости в группе сунитиниба составила 20,7 мес. (95% ДИ 18,2–25,6 мес.) по сравнению с 15,4 мес. (95% ДИ 13,6–18,2 мес.) в группе ИФН-α (ОР 0,787; 95% ДИ 0,617–1,004). В подгруппе неблагоприятного прогноза (6% больных, принимавших сунитиниб, и 7% — ИФН-α) медиана общей выживаемости в группе сунитиниба составила 5,3 мес. (95% ДИ 4,2–10,0 мес.) по сравнению с 4 мес. (95% ДИ 2,7–7,2 мес.) в группе ИФН-α (ОР 0,660; 95% ДИ 0,360–1,207). В подгруппе благоприятного риска медиана общей выживаемости не достигнута (38% в группе сунитиниба и 32% в группе ИФН-α), в течение 12 мес. живы 91% пациентов, принимавших сунитиниб, и 92% больных, получавших ИФН-α; через 2 года эти показатели составили 72 и 76% соответственно.

Исследование выживаемости для оценки влияния перехода на лечение сунитинибом

Предварительный анализ, в котором цензурировали 25 пациентов, перешедших с ИФН-α на сунитиниб, выявил, что медиана общей выживаемости в группе сунитиниба достигла 26,4 мес. (95% ДИ 23,0–32,9 мес.) по сравнению с 20 мес. (95% ДИ 17,8–26,9 мес.) в группе ИФН-α (ОР 0,808; 95% ДИ 0,661–0,987; p = 0,036).

Возможное смешанное влияние противоопухолевого лечения, проведенного после окончания исследования, было оценено с использованием данных, собранных для всех пациентов, выбывших из исследования. В табл. 4 перечислены варианты лечения, которое пациенты получали после завершения участия в исследовании. В группе ИФН-α 117 (33%) из 359 пациентов в качестве последующей терапии получали сунитиниб, а 115 (32%) — другие ингибиторы фактора роста эндотелия. Единственное статистически значимое различие между группами было получено при применении сунитиниба после окончания исследования (p < 0,001). В подгруппе пациентов, которые не получили никакого противоопухолевого лечения после окончания исследования (193 пациента из группы сунитиниба и 162 — из группы ИФН-α), проведен предварительный анализ. Как и во всех группах, получавших исследуемые препараты, эти подгруппы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам; в группах сунитиниба и ИФН-α к подгруппе благоприятного прогноза отнесено 37 и 28% больных соответственно, к подгруппе промежуточного прогноза — 55 vs 56%, а к подгруп-

Лечение	Сунитиниб (n = 323)		ИФН-α (n = 359) ^a	
	абс.	%	абс.	%
Любое лечение	182	56	213	59
Сунитиниб ^b	36	11	117	33
Другие ингибиторы VEGF	106	33	115	32
Цитокины	63	20	47	13
Ингибиторы mTOR	28	9	16	4
Химиотерапия	21	6	20	6

Сокращения: VEGF — фактор роста эндотелия; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.
^a Включая больных, которые во время исследования перешли на прием сунитиниба.
^b p < 0,001 при сравнении групп сунитиниба и ИФН-α.

пе неблагоприятного прогноза — 8 vs 7 %. В рамках этого анализа медиана общей выживаемости при приеме сунитиниба была вдвое выше, чем при введении ИФН- α (28,1 vs 14,1 мес.; ОР 0,647; 95 % ДИ 0,483–0,870; $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном рандомизированном исследовании III фазы сунитиниб сравнивали с ИФН- α в качестве препарата первой линии при метастатическом ПКР. Основным оцениваемым показателем была выживаемость без прогрессирования; запланированное значение было достигнуто во втором промежуточном анализе (окончание сбора данных в ноябре 2005 г.)⁴, и при настоящем обновленном анализе она по-прежнему составляла 11 мес. при приеме сунитиниба и 5 мес. при использовании ИФН- α .

Прием сунитиниба обеспечивал большую продолжительность жизни по сравнению с ИФН- α (26,4 vs 21,8 мес.). Согласно заранее определенному критерию (нестратифицированный лог-ранговый критерий), учитывая принятые стандарты, доверительная вероятность реального улучшения была пограничной ($p = 0,051$). При коррекции по стратам и использовании критерия Уилкоксона выявлена высокая степень статистической значимости данных по выживаемости (все анализы, $p = 0,050$).

Стратифицированный анализ обычно позволяет ограничить дисбаланс в прогностических факторах между группами лечения и, следовательно, уменьшить изменчивость. Лог-ранговый критерий применяется при постоянном во времени соотношении смертности между двумя группами лечения; критерий Уилкоксона используется, если допущение пропорциональных рисков неприменимо, например в ситуациях, когда имеется такой мешающий фактор, как переход на другое лечение после окончания исследования.⁸

Мы полагаем, что на выживаемость в обеих группах повлияло наличие новых таргетных препаратов. За время проведения этого исследования варианты лечения метастатического ПКР значительно изменились. Результаты исследований III фазы, а также официальное одобрение сунитиниба и других таргетных препаратов привели к выработке нового алгоритма лечения, в результате чего выживаемость больных метастатическим ПКР повысилась.

Для оценки роли перехода с ИФН- α на сунитиниб были проведены предварительные анализы. Полученные результаты согласуются с нашей гипотезой, согласно которой на основной оцениваемый показатель повлиял переход на другой препарат, а также использование противоопухолевых средств после прекращения приема исследуемого препарата. Например, у пациентов, которые после выхода из исследования не получали никакого противоопухолевого лечения, медиана общей выживаемости отличалась почти в 2 раза (28,1 мес. при использовании сунитиниба и 14,1 мес. — ИФН- α ; $p = 0,003$).

Сравнение данных по выживаемости в группе сравнения (ИФН- α) с историческими данными по этому препарату⁷ показало улучшение выживаемости, что отражает общую тенденцию в лечении ПКР. Например, в подгруппах благоприятного прогноза, согласно MSKCC, 1- и 2-летняя выживаемость пациентов, рандомизированных в группу ИФН- α в настоящем исследовании, составили 92 и 76 % соответственно, а аналогичные исторические данные — 83 vs 55 %.⁷ Более высокая продолжительность жизни в группах сунитиниба и ИФН- α (принимая во внимание переход многих пациентов на сунитиниб и другую таргетную терапию) по сравнению с историческим контролем (лечение цитокинами) отражает улучшение прогноза в эру таргетной терапии. Хотя общая выжи-

ваемость остается обоснованным стандартным показателем клинической эффективности, выживаемость без прогрессирования может оказаться более уместным параметром при оценке эффективности терапии в том случае, когда перспективы лечения претерпевают значительные изменения.

У пациентов каждой терапевтической группы в данном исследовании общая выживаемость различалась в зависимости от группы риска по MSKCC (благоприятный > промежуточный > неблагоприятный прогноз). Кроме того, на модели пропорциональных рисков Кокса показано влияние исходных клинических особенностей и ранее выявленных прогностических факторов риска на общую выживаемость (см. табл. 3). Это говорит о том, что биология опухолей остается важным фактором, определяющим выживаемость больных, даже при применении такой высокоактивной терапии, как терапия сунитинибом.

Общие профили нежелательных явлений для сунитиниба и ИФН- α согласуются с ранее опубликованными данными промежуточного анализа.⁴ Как и следовало ожидать, у больных, принимавших сунитиниб (у которых медиана продолжительности лечения была почти в 2 раза больше), наблюдалось относительное повышение частоты нежелательных явлений. Среди нежелательных явлений III степени, наиболее часто связанных с приемом сунитиниба, отмечались артериальная гипертония (12 %), слабость (11 %), диарея (9 %) и ладонно-подошвенный синдром (9 %). Ни одно из этих нежелательных явлений не достигло IV степени выраженности. Преобладающими отклонениями лабораторных показателей III–IV степени в группе сунитиниба были нейтропения, лимфопения и увеличение активности липазы (частота каждого — 18 %), а в группе ИФН- α — лимфопения (26 %).

Известно, что терапия сунитинибом может сопровождаться гипотиреозом.⁹ В настоящем исследовании частота этого нежелательного явления любой степени составила 14 %, III степени — 2 %. Плановый контроль показателей функции щитовидной железы не входил в задачи данного наблюдения. В ходе исследования часто выявлялись нарушения функции щитовидной железы, связанные с лечением сунитинибом.^{10,11} В соответствующих случаях рекомендуется плановый контроль функции щитовидной железы и заместительная терапия.⁹

Снижение фракции выброса левого желудочка — еще одно нежелательное явление, связанное с приемом сунитиниба.⁴ В нашем исследовании оно наблюдалось у 13 % пациентов, получавших сунитиниб; в 3 % случаев его выраженность достигла III степени. При сравнении с ранее опубликованными результатами промежуточного анализа (10 % всех степеней; 2 % — III степени)⁴ эти данные не свидетельствуют о кумулятивном эффекте, связанном с длительным лечением сунитинибом.

Профиль безопасности сунитиниба уточнен в исследовании при участии более 4000 больных метастатическим ПКР, которые получали препарат в рамках программы расширенного доступа.¹² Частота и тип нежелательных явлений совпадают с таковыми, полученными в данном исследовании, при этом серьезной кумулятивной токсичности не наблюдалось. В целом профиль безопасности сунитиниба приемлем, и этот пероральный препарат подходит для длительной амбулаторной терапии, особенно с учетом его значительной эффективности при метастатическом ПКР.

Результаты оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, полученные в данном исследовании, уже опубликованы.⁶ Вопросник включал следующие шкалы: Functional Assessment of Cancer Therapy—General, the Functional Assessment of Cancer Therapy—Kidney Symptom

Index-15 и the Euro-QOL 5D. По каждому из этих показателей качество жизни оказалось более высоким в группе сунитиниба по сравнению с группой ИФН- α .⁶

В целом у больных метастатическим ПКР сунитиниб в качестве препарата первой линии терапии обеспечивает более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также частоты противоопухолевого ответа по сравнению с ИФН- α . Кроме того, сунитиниб отличается приемлемым профилем безопасности. Общая выживаемость указывает на улучшение прогноза при ПКР в эпоху таргетной терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Sindy T. Kim, Pfizer (С); Isan Chen, Pfizer (С); Xin Huang, Pfizer (С) **Консультант или советник:** Thomas E. Hutson, Pfizer (С), Bayer/Onyx (С), Wyeth (С); M. Dror Michaelson, Pfizer (С), Wyeth (С), Genentech (С); Ronald M. Bukowski, Pfizer (С), Bayer (С), Wyeth (С), Novartis (С), Antigenics (С); Sylvie Negrier, Pfizer (С); Cezary Szczylik, Pfizer (С); Georg A. Bjarnason, Pfizer Canada (С); Xavier Garcia-del-Muro, Pfizer (С), Bayer (С), Roche (С), Wyeth (С), Novartis (С); Jeffrey A. Sosman, Pfizer (С), Genentech (С); Robert A. Figlin, Pfizer (С) **Владелец акций:** Sindy T. Kim, Pfizer; Isan Chen, Pfizer; Xin Huang, Pfizer **Гонорары:** Thomas E. Hutson, Pfizer, Bayer/Onyx, Wyeth; M. Dror Michaelson, Pfizer, Wyeth; Ronald M. Bukowski, Pfizer, Genentech, Wyeth, Novartis, Bayer; Stephane Oudard, Pfizer, Roche; Cezary Szczylik, Pfizer; Georg A. Bjarnason, Pfizer Canada;

Xavier Garcia-del-Muro, Pfizer; John A. Thompson, Pfizer **Средства на исследование:** Robert J. Motzer, Pfizer; Thomas E. Hutson, Pfizer, Wyeth, GlaxoSmithKline; M. Dror Michaelson, Pfizer, Genentech; Ronald M. Bukowski, Pfizer, Wyeth, Novartis; Roberto Pili, Pfizer; Georg A. Bjarnason, Pfizer Canada; Xavier Garcia-del-Muro, Bayer; Jeffrey A. Sosman, Bristol-Myers Squibb, Pfizer; George Wilding, Pfizer; John A. Thompson, Pfizer; Robert A. Figlin, Pfizer **Обязательство эксперта:** Cezary Szczylik, Pfizer (С) **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Robert J. Motzer, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, George Wilding, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin

Административная поддержка: Sindy T. Kim, Robert A. Figlin **Предоставление материалов исследования или больных:** Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Roberto Pili, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Jeffrey A. Sosman, Ewa Solska, John A. Thompson, Robert A. Figlin

Сбор и обработка данных: Thomas E. Hutson, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Ewa Solska, George Wilding, Sindy T. Kim, Xin Huang, Robert A. Figlin

Анализ и интерпретация данных: Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Cezary Szczylik, George Wilding, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin

Подготовка рукописи: Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin

Окончательное одобрение рукописи: Robert J. Motzer, Thomas E. Hutson, Piotr Tomczak, M. Dror Michaelson, Ronald M. Bukowski, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Cezary Szczylik, Roberto Pili, Georg A. Bjarnason, Xavier Garcia-del-Muro, Jeffrey A. Sosman, Ewa Solska, George Wilding, John A. Thompson, Sindy T. Kim, Isan Chen, Xin Huang, Robert A. Figlin

ЛИТЕРАТУРА

1. Chow LQ, Eckhardt SG: Sunitinib: From rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 25:884-896, 2007
2. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295:2516-2524, 2006
3. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al: Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 178:1883-1887, 2007
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
6. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al: Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon-alfa: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 26:3763-3769, 2008
7. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-296, 2002
8. Collett D: *Modelling Survival Data in Medical Research*. London, United Kingdom, Chapman and Hall, 1994
9. Pfizer: SUTENT (sunitinib malate) prescribing information, 5/08 update. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_sutent.pdf
10. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 99:81-83, 2007
11. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al: Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145:660-664, 2006
12. Porta C, Szczylik C, Bracarda S, et al: Short- and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 26:278s, 2008 (suppl; abstr 5114)

Повышение общей выживаемости при II и III стадиях рака ободочной кишки в результате адъювантной химиотерапии оксалиплатином, фторурацилом и лейковорином в исследовании MOSAIC

Thierry Andre, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, Aimery de Gramont

РЕФЕРАТ

Цель

Химиотерапия фторурацилом, струйно и в виде непрерывной инфузии, и лейковорином (схема LV5FU2) в комбинации с оксалиплатином (FOLFOX4) после радикальных операций по поводу рака ободочной кишки II–III стадии привела к существенному увеличению 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). В настоящей статье мы приводим окончательные результаты исследования MOSAIC, в т. ч. 6-летнюю общую выживаемость (ОВ) и обновленные данные по 5-летней БРВ.

Характеристика больных и методы исследования

Всего рандомизацию прошло 2246 пациентов; им назначали схему LV5FU2 или FOLFOX4 на срок 6 мес. Основным оцениваемым показателем была БРВ; дополнительными показателями — ОВ и безопасность.

Результаты

5-летняя БРВ в группах FOLFOX4 и LV5FU2 составила 73,3 и 67,4 % соответственно (отношение рисков [ОР] 0,80; 95 %-й доверительный интервал [95 % ДИ] 0,68–0,93; $p = 0,003$). 6-летняя ОВ достигла 78,5 и 76,0 % соответственно (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,71–1,00; $p = 0,046$); 6-летняя ОВ для пациентов с III стадией заболевания — 72,9 и 68,7 % соответственно (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,65–0,97; $p = 0,023$). У больных со II стадией разницы в ОВ не отмечено. Заболеваемость вторыми злокачественными опухолями (кроме колоректального рака) в группах FOLFOX4 и LV5FU2 была равна 5,5 и 6,1 % соответственно. У пациентов, получавших оксалиплатин, частота периферической сенсорной нейропатии (ПЧН) III степени спустя 12 мес. после лечения составила 1,3 %, а спустя 48 мес. — 0,7 %.

Заключение

Добавление оксалиплатина к адъювантной химиотерапии по схеме LV5FU2 при II и III стадиях рака ободочной кишки статистически значимо улучшило показатели 5-летней БРВ и 6-летней ОВ; эту схему следует рекомендовать после операции у пациентов с III стадией заболевания.

J Clin Oncol 27:3109-3116. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак является второй по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний в западных странах.¹ В 2002 г. во всем мире насчитывалось около 1 млн новых случаев этой разновидности рака. Смертность от колоректального рака составляет примерно 50 % заболеваемости.²

Преимущества адъювантной терапии на основе фторурацила (FU) в отношении снижения риска рецидива и повышения выживаемости уже установлены, особенно для III стадии рака ободочной кишки, однако для II стадии подобных данных недостаточно. Межгрупповое исследование INT-0035 стало первым крупномасштабным исследованием, продемонстрировавшим значительное сокращение (33 %) риска смерти при адъювантной химиотерапии FU + левамизол у пациентов с III стадией рака ободочной кишки.³

Впоследствии комбинация FU + лейковорин (FL) стала стандартом лечения в данной подгруппе пациентов.⁴⁻⁶ При метастатическом колоректальном раке (IV стадия) схемы, включавшие оксалиплатин и FL, позволили улучшить эффективность (в отношении частоты регрессий и выживаемости без прогрессирования) в сравнении со схемами FL⁷⁻⁸ и FL + иринотекан.⁹

Чтобы выяснить, может ли добавление оксалиплатина улучшить эффективность не только при метастатическом, но и при более раннем раке ободочной кишки, мы провели крупное международное клиническое исследование III фазы MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) у пациентов со II и III стадиями заболевания. В данном исследовании III фазы участвовало 2246 больных, подвергшихся радикальным операциям по поводу II и III ста-

Hopital Pitie-Salpetriere; Universite Paris 06; Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) Oncology Multidisciplinary Group; Hopital Saint-Antoine and L'Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Paris, France; Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; Ospedale Mater Salutis, Legnago, Italy; Institut Catala d'Oncologia, l'Hospitalet de Llobregat, Llobregat; Valle d'Hebron University Hospital, Barcelona; Hospital Marques de Valdecilla, Santander, Spain; Dorset Cancer Centre, Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth; Royal Surrey County Hospital, Guildford, Surrey; North Middlesex Hospital, London, United Kingdom; and Southern Medical Day Care Centre, Wollongong, Australia.

Получено 22 октября 2008 г.; одобрено 10 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 18 мая 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица исследователей Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC).

Поддержано sanofi-aventis.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к Aimery de Gramont, MD, Hopital Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, Paris 75012, France; e-mail: aimery.de-gramont@sat.aphp.fr.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2799-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771

дий рака ободочной кишки. Комбинация FU (струйно и в виде непрерывной инфузии) + лейковорин (LV5FU2) + оксалиплатин (FOLFOX4) позволила увеличить 3-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) по сравнению с LV5FU2 (FOLFOX4 — 78,2%; LV5FU2 — 72,9%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,65–0,91; $p = 0,002$).¹⁰ Данные по общей выживаемости (ОВ) на тот момент были не окончательными. В настоящей статье мы приводим сведения о 6-летней ОВ и окончательные результаты 5-летней БРВ.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные и лечение

Для участия в исследовании отбирали больных возрасте от 18 до 75 лет, перенесших радикальные операции по поводу гистологически подтвержденного рака ободочной кишки II (T3 или T4, N0, M0) и III стадий (T, N1 или N2, M0). Для исследовательского анализа среди больных со II стадией выделили группу высокого риска, куда включали пациентов минимум с одним из перечисленных ниже факторов: критерий T4, перфорация опухоли, кишечная непроходимость, низкодифференцированная опухоль, инвазия в вены или менее 10 исследованных лимфоузлов. Критерием исключения была химио-, иммуно- или лучевая терапия в анамнезе. Изучаемая химиотерапия должна была начаться в пределах 7 нед. после операции. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическими комитетами медицинских центров, принимавших участие в исследовании.

В этом открытом исследовании пациентам методом случайного выбора назначали 12 циклов LV5FU2¹¹ или FOLFOX4.¹² Дозы корректировали в зависимости от токсичности по определенным алгоритмам, как описано ранее.¹⁰ При развитии стойких парестезий или функциональных нарушений оксалиплатин отменяли.

Наблюдение

Больных обследовали перед рандомизацией, каждые 2 нед. во время лечения (12 циклов) и затем каждые 6 мес. до 5 лет после завершения исследования. В соответствии с постмаркетинговым обязательством, связанным с письмом Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) об одобрении оксалиплатина (ноябрь 2004 г.), для уточнения ОВ срок наблюдения продлили до 6 лет с момента завершения изучаемой терапии. Учету подлежали рецидивы, развитие вторых опухолей, отсроченная токсичность и смерть. Датами закрытия баз данных для окончательного анализа стали 1 июля 2006 г. (БРВ) и 16 января 2007 г. (ОВ). Нежелательные явления классифицировали в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака США, версия 1.

Статистический анализ

Рандомизацию проводили централизованно; чтобы сбалансировать распределение по стадиям TNM (T2 или T3 vs T4 и N0 vs N1 vs N2), наличию/отсутствию кишечной непроходимости или перфорации опухоли и медицинскому центру, использовали метод минимизации. Изначально запланированный размер выборки составил 1500 пациентов. После внесения поправок в протокол (июнь 2000 г.) выборка возросла до 2200 пациентов, что обеспечило статистическую мощность более 90% для выявления различия в БРВ (с двусторонним показателем $\alpha = 0,05$, рассчитанным с помощью лог-рангового критерия),¹⁰ принимая 3-летнюю БРВ равной 73% в контрольной группе и 79% — в группе FOLFOX4, соотношение больных со стадией II и III равным 2:3, длительность периода набора и наблюдения — 3 годам и учитывая снижение риска рецидива по истечении 3 лет.

Основным показателем эффективности была БРВ, которую определяли в виде времени, прошедшего от момента рандомизации до возникновения рецидива или смерти, в зависимости

от того события, что наступало первым. Длительность наблюдения определяли в виде числа месяцев от момента рандомизации до даты последнего контрольного обследования или даты прекращения сбора данных. Второй колоректальный рак рассматривали как рецидив, опухоли другой локализации при анализах не учитывались. ОВ измеряли от момента рандомизации до смерти от любой причины.

Сравнение БРВ и ОВ между группами выполняли по принципу «intent-to treat» (ИТТ), учитывая локализацию первичной опухоли; использовали двусторонний лог-ранговый критерий. Анализы, скорректированные по стадии заболевания, выполняли с помощью регрессионной модели Кокса. ОР с 95% ДИ вычисляли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Кривые выживания строили по методу Каплана—Мейера. Подгруппы, использовавшиеся для определения прогностических факторов выживаемости у больных с III стадией рака, включали возраст (< 65 vs ≥ 65 лет), пол, критерий T (T1, T2 или T3 vs T4), исходный уровень раково-эмбрионального антигена (< 5 vs ≥ 5 нг/мл), критерий N (метастазы в 1–3 vs 4 и более лимфоузлах), перфорацию (да vs нет), кишечную непроходимость (да vs нет), венозную инвазию (да vs нет) и степень дифференцировки (низкая vs высокая или умеренная).

Окончательный анализ БРВ выполнили по первоначальному варианту протокола, когда последний пациент завершил 5-летний период наблюдения. Окончательный анализ ОВ провели, когда последний пациент завершил 6-летний период наблюдения, как требовало FDA. Датами закрытия баз данных для этого анализа были 1 июня 2006 г. для БРВ и 16 января 2007 г. для ОВ. Анализ безопасности проводили для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу лечения, предусмотренного протоколом (популяция «безопасности»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные и лечение

С 27 октября 1998 г. по 16 января 2001 г. в исследование включили 2246 пациентов, по 1123 в каждую группу (популяция ИТТ) (рис. 1). Характеристики больных в группах были хорошо сбалансированы (табл. 1).¹⁰ В обеих группах у 60 и 40% пациентов имелась III и II стадия заболевания соответственно. Минимум один цикл изучаемого лечения получили 1111 человек в группе LV5FU2 и 1108 — в группе FOLFOX4. Запланированные 12 циклов FOLFOX4 и LV5FU2 получили 74,7 и 86,5% участников соответственно. Медиана дозы оксалиплатина в группе FOLFOX4 составила 810 мг/м² (протокольная доза была равна 1020 мг/м² за 12 циклов). Химиотерапию после рецидива продолжали получать 73,6% пациентов в группе FOLFOX4 и 77,2% — в группе LV5FU2.

Общая выживаемость для всех пациентов (популяция ИТТ)

После достижения медианы времени наблюдения 81,9 мес. вероятность 6-летнего выживания в группах FOLFOX4 и LV5FU2 составила 78,5 vs 76,0% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,71–1,00; $p = 0,046$) (рис. 2, А), что соответствовало снижению риска смерти на 16% в группе FOLFOX4. Поскольку стадия заболевания была основным прогностическим фактором ОВ (ОР 1,85; 95% ДИ 1,47–2,34; $p = 0,0001$), для больных с опухолями II и III стадий выполнили дополнительный независимый анализ ОВ. Однако взаимосвязь между стадиями заболевания и лечением не была статистически значимой ($p = 0,703$ для БРВ; $p = 0,275$ для ОВ). В целом в группе FOLFOX4 зарегистрировано 245 (21,8%) летальных исходов, в группе LV5FU2 — 283 (25,2%). Подавляющее большинство летальных исходов стало результатом рецидивирования опухоли (180 из 245 и 234 из 283), 6 смертей в каждой группе наступили в результате нежелательных явлений. Медиана времени от момента

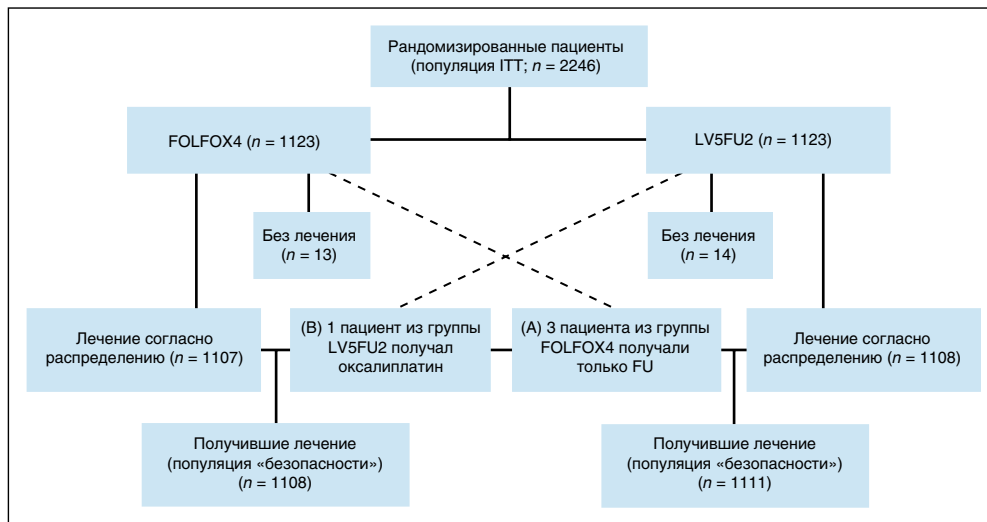


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. (А) Три пациента были рандомизированы в группу FOLFOX4, но оксалиплатин не получали. Поэтому для анализа эффективности по принципу ИТТ этих пациентов включили в группу FOLFOX4, а для анализа безопасности — в группу LV5FU2. (В) Один пациент рандомизирован в группу LV5FU2, но получал оксалиплатин. Поэтому для анализа эффективности по принципу ИТТ этого больного отнесли к группе LV5FU2, а для анализа безопасности в группу FOLFOX4

рецидива до смерти в группе FOLFOX4 составила 21 мес., в группе LV5FU2 — 24 мес.

Общая выживаемость при III и II стадиях

У больных с III стадией ($n = 672$ и $n = 675$ в группах FOLFOX4 и LV5FU2 соответственно) вероятность 6-летнего выживания составила 72,9 vs 68,7 % (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,65–0,97; $p = 0,023$), что соответствовало сокращению риска смерти на 20 % в пользу FOLFOX4 (рис. 2, В); у пациентов со II стадией заболевания ($n = 451$ и $n = 448$ в группах FOLFOX4 и LV5FU2 соответственно) — 86,9 vs 86,8 % (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,70–1,41; $p = 0,986$) (см. рис. 2, В). В исследовательском анализе вероятность 6-летнего выживания у пациентов со II стадией заболевания, относящихся к группе высокого риска, составила 85 и 83,3 % в группах FOLFOX4 и LV5FU2 соответственно (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,61–1,36; $p = 0,648$).

Анализ подгрупп был выполнен с целью определить прогностические факторы ОВ при III стадии рака (рис. 3). Расчет ОР и 95 % ДИ показал, что ни в одной подгруппе, выделенной по исходным прогностическим факторам, нельзя исключить потенциальную пользу от химиотерапии на ос-

нове оксалиплатина; подтверждена существенная польза от оксалиплатина для некоторых подгрупп. В многомерном анализе статистически значимыми прогностическими факторами в модели оставались возраст, метастазы в лимфоузлы, критерий Т, кишечная непроходимость, вызванная опухолью, и степень дифференцировки. Эффект химиотерапии в отношении этих факторов был согласованным, поскольку ни один из факторов, связанных с взаимодействием химиопрепаратов, не достиг статистической значимости. Прогностический анализ (одно- и многомерный) для всей популяции и для больных со II и III стадиями будет представлен в отдельной публикации.

Безрецидивная выживаемость для всех пациентов (популяция ИТТ)

После определения медианы времени наблюдения, составившей 73,5 мес. в группе FOLFOX и 73,4 мес. в группе LV5FU2, число пациентов с наступившим событием было равно 304 (27,1 %) в группе FOLFOX4 и 360 (32,1 %) в группе LV5FU2 (табл. 2); вероятность 5-летнего выживания без рецидива — 73,3 и 67,4 % соответственно. ОР для БРВ составило 0,80 (95 % ДИ 0,68–0,93; $p = 0,003$), что соответствовало сокращению риска возникновения рецидива на 20 % в пользу FOLFOX4 (рис. 4, А; см. табл. 2).

5-летняя безрецидивная выживаемость при III и II стадиях

У пациентов с III стадией заболевания из групп FOLFOX4 и LV5FU2 вероятность наступления события, определяющего БРВ, за 5 лет составила 66,4 vs 58,9 % (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,93; $p = 0,005$) (рис. 4, В); у пациентов со II стадией — 83,7 и 79,9 % соответственно (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,62–1,14; $p = 0,258$; см. рис. 4, В). По результатам исследовательского анализа вероятность 5-летней БРВ у пациентов со II стадий заболевания, относящихся к категории высокого риска, в группах FOLFOX4 и LV5FU2 составила 82,3 и 74,6 % соответственно (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,50–1,02).

Безопасность

Анализ безопасности охватывал всех пациентов, получивших хотя бы один цикл химиотерапии.¹⁰ Развитие во время лечения периферической сенсорной нейропатии (ПСН) III степени наблюдалось у 138 (12,5 %) больных из группы FOLFOX4 и у 0,2 % — из группы LV5FU2. За период наблюдения частота ПСН у пациентов, получавших FOLFOX4, снизилась (рис. 5). Из 976 пациентов, обследованных на ПСН спустя 18 мес. после окончания лечения, симптомы любой степени выявлены у 235 (24,1 %), а III степени —

Показатель	Пациенты, %	
	Группа А: FOLFOX4 (n = 1123)	Группа В: LV5FU2 (n = 1123)
Медиана возраста, годы	61,0	60,0
Возраст, годы		
< 65	64,4	66,2
≥ 65	35,6	33,8
Пол		
Мужчины	56,1	52,4
Женщины	43,9	47,6
Стадия рака		
II	40,2	39,9
III	59,8	60,1
Глубина инвазии		
T2	4,5	4,8
T3	76,0	75,9
T4	19,0	18,5
Число вовлеченных лимфоузлов при III стадии		
1–4	44,4	45,7
> 4	15,1	15,2
Наличие перфорации	6,9	6,9
Наличие кишечной непроходимости	17,9	19,3
Степень дифференцировки		
Высокая или умеренная	83,2	81,4
Низкая	12,6	13,2
Неизвестна	4,2	5,4

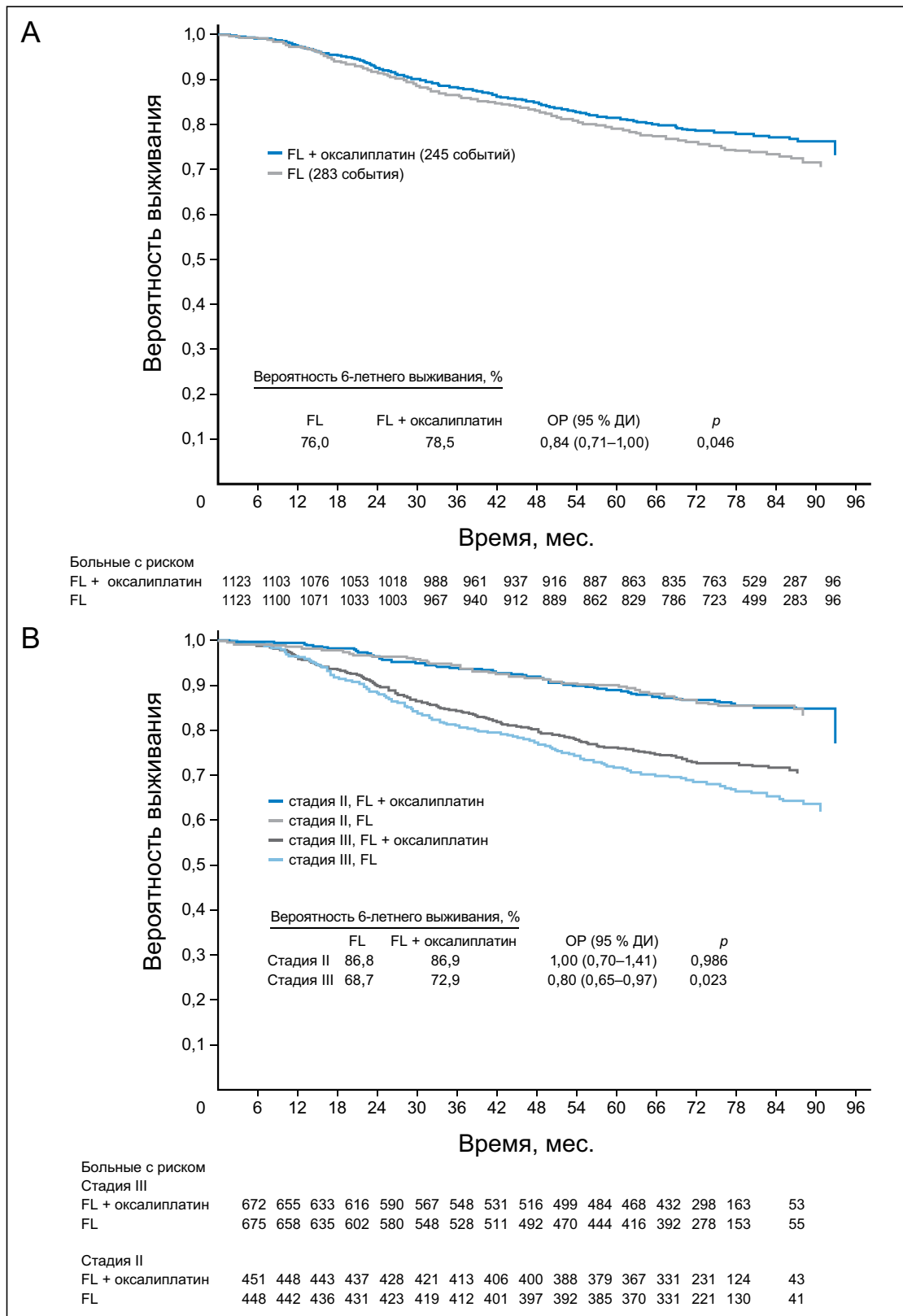


Рис. 2. Оценка общей выживаемости по методу Каплана—Мейера: (А) по терапевтической группе и (В) по терапевтической группе и по стадии (популяция ИТТ)

у 7 (0,7%). Спустя 48 мес. ПСН I, II и III степени зафиксирована у 11,9, 2,8 и 0,7% обследованных больных соответственно.

Вторые опухоли

Вторые опухоли диагностированы у 62 (5,5%) пациентов в группе FOLFOX4: рак молочной железы (*n* = 9), опухоли женских половых органов (*n* = 4), системы мочевого выделения (*n* = 18), кожи (*n* = 9), легкого и плевры (*n* = 7), ЖКТ, кроме толстой кишки (*n* = 6), гемобласты (*n* = 6; 5 случаев лимфом и 1 — миеломы), опухоль ЦНС (*n* = 1), рак гортаноглотки (*n* = 1) и щитовидной железы (*n* = 1). В группе

LV5FU2 вторые опухоли возникли у 68 (6,1%) больных: рак молочной железы (*n* = 17), опухоли женских половых органов (*n* = 2), системы мочевого выделения (*n* = 20), кожи (*n* = 9), легкого и плевры (*n* = 9), ЖКТ, кроме толстой кишки (*n* = 5), гемобласты (*n* = 2; по 1 случаю острого лейкоза и миелодиспластического синдрома), опухоль ЦНС (*n* = 1), рак гортани (*n* = 1), маточной трубы (*n* = 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение 3-летней БРВ, о котором стало известно уже в ходе данного исследования,¹⁰ является основанием для ре-

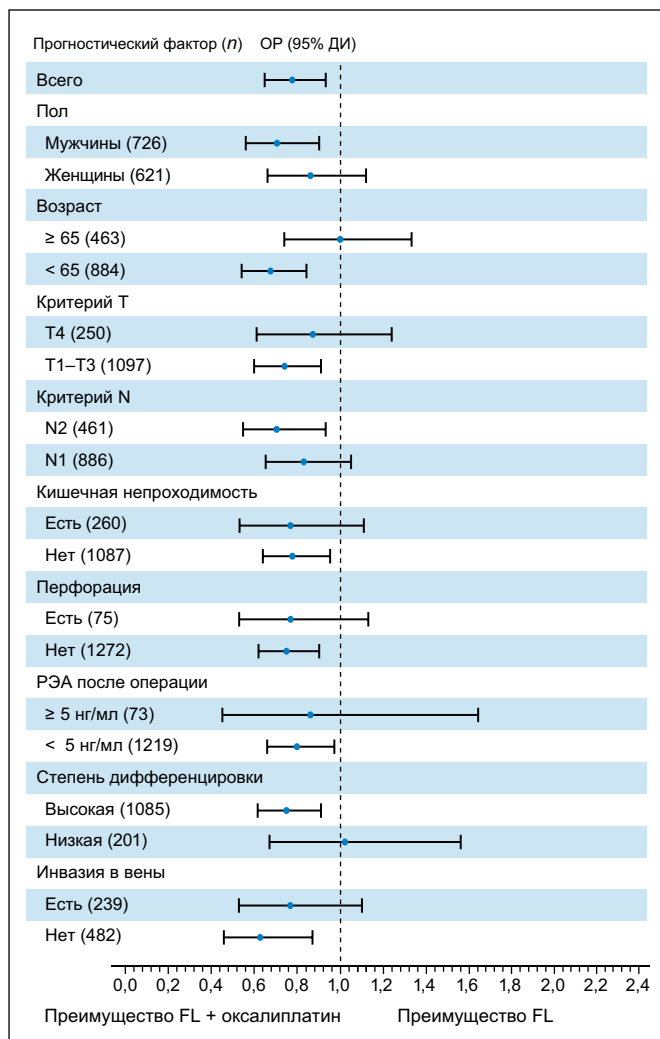


Рис. 3. ОР и 95% ДИ для летальных исходов у пациентов с III стадией, которым вводили оксалиплатин + фторурацил и лейковорин по сравнению с пациентами с III стадией, которым вводили фторурацил и лейковорин (FL) в зависимости от исходных прогностических факторов (популяция ITT). Анализ проводили с помощью регрессионной модели Кокса. РЭА — раково-эмбриональный антиген

комендации адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 после операции по поводу рака ободочной кишки II–III стадии. Окончательный анализ исследования MOSAIC с увеличенным сроком наблюдения для оценки 5-летней БРВ и 6-летней ОВ показал статистически значимое снижение общего относительного риска рецидива на 20 % и риска смерти на 16 % в пользу оксалиплатина, что подтверждает ранее отмеченное его благоприятное влияние на 3-летнюю БРВ и демонстрирует, что положительное влияние на БРВ, в свою очередь, приводит к увеличению ОВ.

Статистически значимое возрастание БРВ и ОВ у всех участников исследования MOSAIC, наблюдавшееся при добавлении оксалиплатина к FL, обусловлено исключительно

положительным влиянием на больных с III стадией заболевания. Превосходство FOLFOX4 над LV5FU2 в отношении 6-летней ОВ и 5-летней БРВ достигло статистической и клинической значимости только у пациентов с III стадией рака. У пациентов со II стадией не отмечено статистически значимого улучшения 5-летней БРВ и 6-летней ОВ. Несмотря на то что при раке ободочной кишки III стадии послеоперационная химиотерапия стала стандартом лечения, при раке II стадии роль адьювантной терапии остается спорной.¹² Недавняя публикация¹³ показала, что при II стадии рака ободочной кишки схема FL повышала 5-летнюю выживаемость на 3,6 %. В настоящем исследовании обнаружена тенденция к улучшению 5-летней БРВ у больных раком II стадии, входящих в группу высокого риска, которые получали FOLFOX4, в сравнении с LV5FU2. Дальнейшие исследования будут направлены на выявление пациентов со II стадией заболевания с высоким риском и на оценку адьювантной химиотерапии с включением оксалиплатина в данной подгруппе больных.

Традиционно в клинических исследованиях адьювантной химиотерапии при раке ободочной кишки оценивается 5-летняя ОВ. Метаанализ адьювантных исследований ACCENT (The Adjuvant Colon Cancer Endpoints), который был проведен перед одобрением оксалиплатина и иринотекана для лечения распространенного рака ободочной кишки, показал, что 3-летняя БРВ позволяла с высокой степенью уверенности прогнозировать 5-летнюю ОВ¹⁴ и, следовательно, ее целесообразно использовать в исследованиях, посвященных адьювантной терапии при этом заболевании. Указанные результаты способствовали тому, что FDA одобрило 3-летнюю БРВ в качестве основного оцениваемого показателя при изучении адьювантной терапии рака ободочной кишки. Последующий анализ ACCENT показал отсутствие связи между временем до рецидива и ОВ у пациентов со II стадией заболевания.¹⁵ Эти результаты могли бы объяснить, почему имевшаяся тенденция к улучшению БРВ у пациентов со II стадией не трансформировалась в положительный эффект в отношении ОВ. Увеличение выживаемости после рецидива ослабляет связь между 3-летней БРВ и 5-летней ОВ.¹⁶ Следует отметить, что база данных ACCENT относится к пациентам, набранным в исследование в 1977–1999 гг., когда медиана времени между обнаружением метастаза и смертью составляла всего лишь 13,3 мес.¹⁵ Увеличение медианы выживаемости в MOSAIC и других недавних исследованиях адьювантной терапии^{17,18} частично может быть обусловлено появлением новых способов лечения рецидивов рака (оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб, цетуксимаб и хирургические вмешательства по поводу метастазов). Продленный срок наблюдения, направленный на то, чтобы отследить улучшение ОВ, подтверждает использование БРВ в качестве не только суррогатного критерия выживаемости, но и полноценного показателя в исследованиях адьювантной терапии рака ободочной кишки.¹⁶

Таблица 2. События, определяющие безрецидивную (медиана времени наблюдения 73,4 мес.) и общую выживаемость (медиана времени наблюдения 81,9 мес.), а также число пациентов, остающихся в живых без рецидива (медиана времени наблюдения 73,4 мес.)

Популяция	Число пациентов	События, определяющие БРВ		Летальные исходы		Остаются в живых без рецидива	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все стадии							
FOLFOX4	1123	304	27,1	245	21,8	67	6,0
LV5FU2	1123	360	32,1	283	25,2	96	8,5
Стадия III							
LV5FU2	675	271	40,1	220	32,6	55	8,1
FOLFOX4	672	226	33,6	182	27,1	47	7,0
Стадия II							
FOLFOX4	451	78	17,3	63	14,0	20	4,4
LV5FU2	448	89	19,9	63	14,1	31	6,9

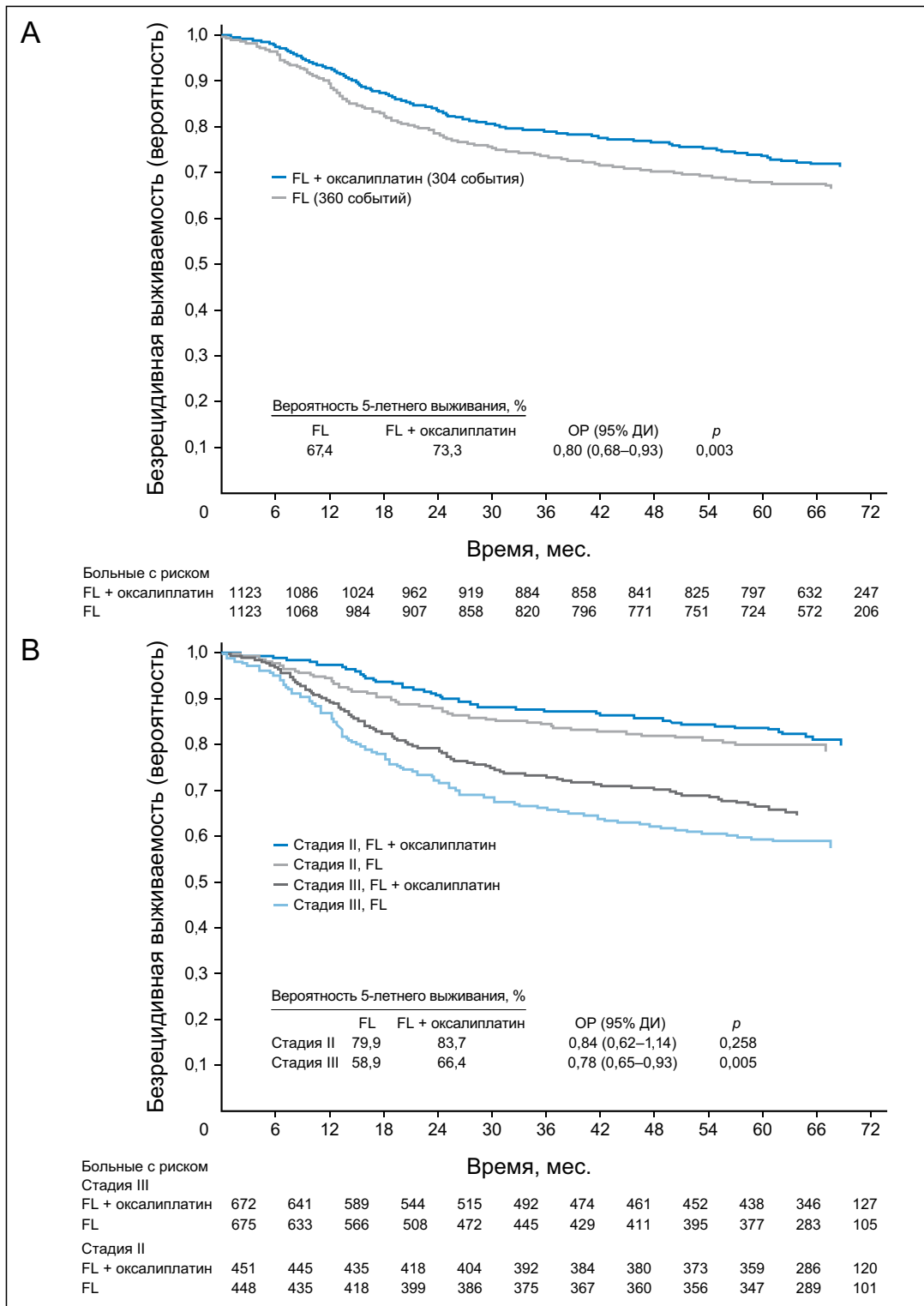


Рис. 4. Оценка по методу Каплана—Мейера выживаемости без рецидива в зависимости от (А) схемы химиотерапии и (В) схемы химиотерапии и стадии рака (популяция ИТТ)

В ходе исследования NSABP C-07 (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) тоже оценивалось добавление оксалиплатина к альтернативной схеме FL (еженедельное струйное введение FL по схеме Roswell Park), используемой в качестве адъювантной химиотерапии после операции в аналогичной группе пациентов с раком ободочной кишки II–III стадии.¹⁹ Как и в исследовании MOSAIC, добавление оксалиплатина привело к статистически значимому возрастанию БРВ. При более продолжительном наблюдении это преимущество в БРВ сохранилось, а также проявилась положительная тенденция в отношении ОВ.²⁰

За исключением ПСН, мы не выявили других долговременных побочных эффектов FOLFOX4. И хотя в ходе проведения FOLFOX4 ПСН различной степени возникла у 92 %

пациентов, в большинстве случаев со временем симптоматика сгладилась или исчезла. Через 4 года после завершения химиотерапии остаточные явления ПСН отмечены у 15,5 % пациентов, однако тяжелые нарушения имелись менее чем у 1 % больных. Поскольку в контрольной группе длительное неврологическое наблюдение не проводилось, нельзя исключить вероятность связи некоторых случаев долгосрочной ПСН, наблюдавшейся в группе FOLFOX4, с другими причинами. Чтобы снизить риск ПСН, вызванной оксалиплатином, использовались различные методики: модификация и коррекция доз и схемы введения, а также параллельное назначение различных нейропротекторов.^{21–23} Предварительные данные оценки пациентов результатов лечения в исследовании NSABP C-07 позволяют предположить, что симптомы нейротоксичности оксалиплатина, сохраняющие-

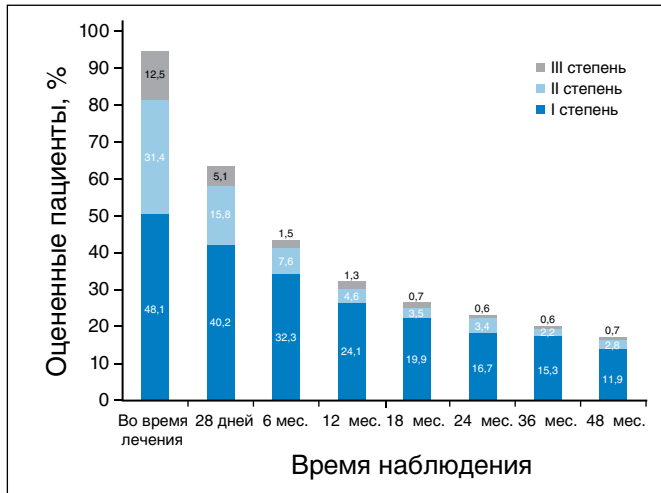


Рис. 5. Доля пациентов, у которых на фоне терапии по схеме FOLFOX4 и в период наблюдения длительностью до 4 лет была диагностирована ПСН I–III степени

ся в течение 6 лет после его применения, не имеют клинической значимости.²⁴ Следует заметить, однако, что кумулятивное воздействие оксалиплатина в NSABP C-07 было меньше, чем в MOSAIC. Так, запланированная по протоколу исследования MOSAIC доза оксалиплатина была равна 1020 мг/м² (12 циклов), а в NSABP C-07 — 765 мг/м² (9 циклов), тогда как медиана полученной дозы оксалиплатина составила 810 (9,5 цикла) и 667 мг/м² (7,8 цикла) соответственно. На основании данных по нейротоксичности, полученных в ходе исследований MOSAIC¹⁰ и NSABP C-07,¹⁹ можно сделать вывод, что не следует назначать оксалиплатин пациентам со стойкой парестезией или функциональными нарушениями, сохраняющимися между циклами. Кроме того, важен ответ на вопрос, сколько циклов оксалиплатина должно проводиться. В настоящее время этот вопрос пытаются разрешить анализ объединенных проспективных данных по раку ободочной кишки, выполняемый International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA). Цель данного анализа — доказать, что при III стадии рака ободочной кишки 3-месячная адьювантная химиотерапия на основе оксалиплатина не уступает по БРВ аналогичной 6-месячной терапии.

Длительное наблюдение в ходе исследования MOSAIC позволило подтвердить увеличение БРВ при добавлении оксалиплатина к фторурацилу и лейковорину в адьювантной химиотерапии рака ободочной кишки и показать, что этот эффект трансформируется в повышение ОВ. Эти результаты свидетельствуют, что адьювантное применение оксалиплатина, фторурацила и лейковорина оправдано после радикальных операций по поводу III стадии рака ободочной кишки. В отношении больных со II стадией в целом аналогичный вывод сделать нельзя, хотя, по нашим данным, под-

группа пациентов с высоким риском может получить положительный эффект от такой химиотерапии. Клинические аспекты, которые предстоит исследовать, включают длительность химиотерапии, использование новых лекарственных средств и оптимальное комбинирование таргетных препаратов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «C», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа на найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Thierry Andre, Roche (C), Baxter (C); Josep Tabernero, sanofi-aventis (C); Philip Clingan, Roche (C), Lilly (C); John Bridgewater, sanofi-aventis (C), Roche (C); Fernando Rivera, sanofi-aventis (C), Roche (C); Aimery de Gramont, sanofi-aventis (C), Roche (C), Baxter (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Thierry Andre, Roche, Baxter, sanofi-aventis; Corrado Boni, sanofi-aventis, Roche; Tamas Hickish, sanofi-aventis; Clare Topham, Merck-Lipha Sante., Pfizer, Roche, sanofi-aventis; John Bridgewater, sanofi-aventis, Roche; Fernando Rivera, sanofi-aventis **Средства на исследование:** Josep Tabernero, sanofi-aventis; Fernando Rivera, sanofi-aventis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Tamas Hickish, sanofi-aventis; Philip Clingan, sanofi-aventis, Roche; John Bridgewater, sanofi-aventis; Fernando Rivera, sanofi-aventis

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Thierry Andre, Aimery de Gramont **Предоставление материалов исследования или больных:** Thierry Andre, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, Aimery de Gramont **Сбор и обработка данных:** Thierry Andre, Aimery de Gramont **Анализ и интерпретация данных:** Thierry Andre, Aimery de Gramont **Подготовка рукописи:** Thierry Andre, Josep Tabernero, Aimery de Gramont **Окончательное одобрение рукописи:** Thierry Andre, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, Aimery de Gramont

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71-96, 2008
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55:74-108, 2005
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil as adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 322:352-358, 1990
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 15:246-250, 1997
- Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of flu-

- orouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 17:3553-3559, 1999
- Andre T, Colin P, Louvet C, et al: Semi-monthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomized trial. J Clin Oncol 21:2896-2903, 2003
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18:2938-2947, 2000

- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 18:136-147, 2000
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22:23-30, 2004
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 350:2343-2351, 2004
- de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leu-

coverin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol* 15:808-815, 1997

12. Andre T, Sargent D, Tabernero J, et al: Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 13:887-898, 2006

13. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomized study. *Lancet* 370:2020-2029, 2007

14. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al: Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 23:8664-8670, 2005

15. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, et al: Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: Findings from the ACCENT data set. *J Clin Oncol* 26:2336-2341, 2008

16. de Gramont A: Association between 3-year (yr) disease free survival (DFS) and overall survival

(OS) delayed with improvement survival after recurrence (rec) in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: Findings from the 28,800 patients (pt) ACCENT dataset. *J Clin Oncol* 26:179s, 2008 (suppl; abstr 4007)

17. Andre T, Quinaux E, Louvet C, et al: Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 25: 3732-3738, 2007

18. Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ, et al: A phase III trial comparing FU/LV to FU/LV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Survival results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 26: 1008s, 2008 (suppl; abstr LBA4005)

19. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2198-2204, 2007

20. Yothers G, Land SR, Ganz PA, et al: Neurotoxicity (NT) in colon cancer (CC) survivors from

NSABP Protocol C-07 comparing 5-FU + leucovorin (FULV) with the same regimen + oxaliplatin (FLOX): Preliminary results from NSABP Protocol LTS-01. *J Clin Oncol* 26:520s, 2008 (suppl; abstr 9575)

21. Grothey A: Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 5:S38-S46, 2005 (suppl 1)

22. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al: Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10:4055-4061, 2004

23. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al: OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—A GERCOR study. *J Clin Oncol* 24:394-400, 2006

24. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, et al: Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2205-2211, 2007



Результаты лечения пациентов с синхронным колоректальным раком IV стадии, получавших в качестве первоначального лечения полихимиотерапию без операции

George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, W. Douglas Wong, Phillip B. Paty

Departments of Surgery, Medicine, and Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Получено 12 ноября 2008 г.; одобрено 22 января 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 1 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

По поводу репринтов просьба обращаться к Philip B. Paty, MD, Colorectal Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065; e-mail: patyp@mskcc.org.

Благодарности включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) благодарности не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2720-3379/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9817

РЕФЕРАТ

Цель

Целью данного исследования была оценка потребности в паллиативных вмешательствах при лечении неосложненных первичных опухолей у пациентов с синхронным колоректальным раком IV стадии (КРР), получавших на первом этапе современную полихимиотерапию без профилактического удаления первичной опухоли.

Характеристика больных и методы исследования

Используя проспективную базу данных, мы отобрали 233 пациента с синхронным метастатическим КРР и нерезецированной первичной опухолью, получавших с 2000 по 2006 г. в качестве первоначального лечения трехкомпонентную химиотерапию на основе оксалиплатина или иринотекана (фторурацил, лейковорин и оксалиплатин в виде инфузий; фторурацил, лейковорин и иринотекан в/в струйно; фторурацил, лейковорин и иринотекан) в комбинации с бевацизумабом или без него. Регистрировалась частота выполнения в последующем оперативных вмешательств, лучевой терапии и/или эндолюминального стентирования для купирования осложнений первичной опухоли.

Результаты

У 217 (93%) из 233 пациентов с первичной опухолью не возникло необходимости в паллиативном хирургическом лечении; 17 (7%) пациентам потребовались экстренные операции по поводу обструкции или перфорации в области первичной опухоли; 10 (4%) больным — нехирургическое вмешательство (стентирование или лучевая терапия), а у 213 (89%) участников не возникло необходимости в каком-либо местном симптоматическом лечении неосложненной первичной опухоли. Из числа этих 213 пациентов 47 (20%) в конечном счете была проведена плановая резекция ободочной кишки во время метастазэктомии, а 8 (3%) пациентам такую же операцию выполнили во время лапаротомии по поводу установки инфузионного насоса в печеночную артерию. Оказалось, что применение бевацизумаба, локализация первичной опухоли в прямой кишке и число зон метастазирования не повышали частоту вмешательств.

Заключение

Большинству пациентов с синхронным КРР IV стадии, получающим современную полихимиотерапию, в дальнейшем не требуется паллиативных операций по поводу неосложненной первичной опухоли. Эти данные позволяют рассматривать химиотерапию без обычной профилактической резекции первичной опухоли как стандартное лечение больных метастатическим колоректальным раком без обструкции кишки и кровотечений.

J Clin Oncol 27:3379-3384. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

При отсутствии осложнений (кровотечения, перфорации, непроходимость) и резектабельности метастазов хирургическое вмешательство на первичной опухоли у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) имеет сомнительную ценность. Обоснованием неотложной резекции бессимптомной опухоли служит профилактика осложнений, возникающих в процессе лекарственной терапии, которые могут потребовать экстренных операций и повысить летальность. Сторонники отсроченного хирургического лечения утверждают, что резекция, проведенная сразу после установления диагноза, может отсро-

чить или даже воспрепятствовать проведению системной химиотерапии; кроме того, у большинства пациентов осложнения вообще не возникнут, поэтому следует избегать ненужных операций.

С учетом последних достижений системной химиотерапии и улучшения выживаемости пациентов с КРР IV стадии складывается впечатление, что риск и польза отсроченного хирургического лечения оценены недостаточно. В ходе проспективных клинических исследований установлено, что при комбинации инфузии фторурацила/лейковорина с оксалиплатином или иринотеканом частота объективного ответа составляет 50%, показатель контроля над заболеванием — 85%, а

медиана продолжительности жизни — 20 мес.^{1,2} Более того, добавление к упомянутым комбинациям антиангиогенного средства бевацизумаба привело к дополнительному клинически значимому улучшению выживаемости и ответа на лечение.³⁻⁵ Поскольку КРР больше не считается резистентной к химиотерапии опухоли, необходимо определить эффективность современной химиотерапии в отношении местного контроля над первичной опухолью при метастатической болезни; ожидается, что эта эффективность будет высокой.

Цель нашего исследования заключалась в определении частоты осложнений первичной опухоли, требующих хирургического или консервативного вмешательства, у пациентов с синхронным КРР IV стадии, получающих современную трехкомпонентную химиотерапию в виде комбинаций на основе оксалиплатина или иринотекана с добавлением бевацизумаба или без него.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка

Для выявления пациентов, соответствующих приведенным ниже критериям, мы использовали базу данных онкологического центра Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). К этим критериями относились следующие: поступление в MSKCC с синхронным КРР IV стадии в период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2006 г.; отсутствие в анамнезе операций, стентирования или лучевой терапии по поводу первичной опухоли; химиотерапия первой линии, включающая струйное введение фторурацила, лейковорина и иринотекана,⁶ либо инфузии фторурацила, лейковорина и оксалиплатина (FOLFOX),^{7,8} либо инфузии фторурацила, лейковорина и иринотекана⁹; возможность наблюдения в нашем учреждении.

Источники данных

Отбор пациентов проводился из базы данных MSKCC — центрального хранилища данных, ежедневно пополняемого проспективной клинической, финансовой, рабочей и исследовательской информацией. В базе данных содержатся информация о демографических данных пациентов, гистологических диагнозах (закодированных с использованием Международной классификации болезней) с указанием исходных стадий в соответствии с рекомендациями онкологического комитета American Joint Committee on Cancer, платёжная информация от врачей и лечебных учреждений, регистрационные данные стационаров и амбулаторий, результаты операций и лабораторных исследований, а также компьютеризованные регистрационные данные о лекарственных препаратах. Проводится непрерывная интеграция базы данных с онкологическим реестром MSKCC Cancer Registry.¹⁰

Кроме того, медицинские карты всех отобранных пациентов, полученные из стационарных и амбулаторных учреждений, прошли индивидуальную оценку, направленную на подтверждение наличия интактной первичной опухоли (по поводу которой ранее не выполняли резекцию, наложение стомы или обходного анастомоза, лучевую терапию, абляцию или эндоскопическое стентирование), гистологического диагноза колоректальной аденокарциномы, типа и продолжительности проведенной химиотерапии, локализации метастазов при поступлении, результатов лабораторных исследований при поступлении (альбумин, раково-эмбриональный антиген, лактатдегидрогеназа и щелочная фосфатаза), осложнений первичной опухоли, требующих хирургического (резекция или наложение стомы) или консервативного лечения (эндолуминальное стентирование, лучевая терапия, эндоскопическая абляция), частоты паллиативной резекции с профилактической (до развития симптоматики) или терапевтической целью, а также общего состояния при последнем визите. Резектабельность метастазов при поступлении не регистрировали, поскольку показания к метастазэктомии при КРР в ходе исследования существенно менялись.¹¹

При первом осмотре ни у одного из пациентов не было симптомов, связанных с первичной опухолью (например, серьезного кровотечения, перфорации, угрозы кишечной непроходимости). Анемия, снижение массы тела и боль в правом верхнем квадранте живота (вызванная растяжением капсулы печени под действием метастатического поражения) не рассматривались как прямые проявления первичной опухоли. Экспертный совет MSKCC подтвердил, что дополнительного разрешения на проведение данного исследования не требуется.

Статистический анализ

Демографические и клинические данные обрабатывались следующим образом: для непрерывных переменных вычисляли медианы, для категориальных — число и проценты. Расчет значений медианы продолжительности жизни проводился по методу Каплана—Мейера. Одна из целей исследования заключалась в том, чтобы проверить, приводит ли необходимость в экстренном вмешательстве к уменьшению продолжительности жизни. Согласно имеющимся у нас данным, экстренным вмешательствам подверглось 26 пациентов. Поскольку эти вмешательства выполнялись в разное время после начала химиотерапии, в модели Кокса наличие экстренного вмешательства оценивалось в качестве ковариаты, зависящей от времени. Для каждого пациента, подвергнутого такому вмешательству, проводился расчет медианы времени от химиотерапии до вмешательства, а также расчет по методу Каплана—Мейера медианы времени от вмешательства до смерти. Результаты расчетов приведены с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Для выяснения, какие именно клинические и демографические характеристики связаны с необходимостью экстренного вмешательства, пациентов с документально подтвержденными экстренными вмешательствами в анамнезе сравнивали со всеми другими участниками исследования; при этом для бинарных переменных использовали точный критерий Фишера, а для непрерывных — критерий суммы рангов Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Критерия включения соответствовало 233 пациента. Медиана возраста больных составила 60 лет (диапазон 26–86 лет). Локализация первичной опухоли распределялась равномерно: правая половина ободочной кишки (слепая кишка, нисходящий и поперечный отделы ободочной кишки) — у 87 (37%) пациентов, левая половина ободочной кишки (нисходящий отдел ободочной кишки и сигмовидная кишка) — у 68 (29%) и прямая кишка — у 78 (34%). При поступлении наиболее частой локализацией метастазов была печень — 221 (95%) пациент, затем забрюшинные лимфоузлы — 91 (39%), легкие — 70 (30%), брюшина — 22 (9%), кости — 4 (2%) и головной мозг — 1 (0,4%). Метастатическое поражение одной области или органа отмечено у 94 (40%) больных, двух — у 106 (45%), трех — у 29 (12%) и четырех — у 4 (2%) больных.

Химиотерапия

Схему первой линии на основе оксалиплатина (FOLFOX) получили 139 (60%) больных, а режим на основе иринотекана (фторурацил, лейковорин и иринотекан струйно или фторурацил, лейковорин и иринотекан в виде инфузий) — 94 (40%). Медиана продолжительности химиотерапии первой линии составила 22 нед. (диапазон 0–127 нед.). Два пациента получили только одну дозу химиотерапии, поскольку ухудшение общего состояния не позволило продолжать лечение. Бевацизумаб использовался в составе схемы первой линии у 112 (48%) пациентов. Две и более линий химиотерапии получили 162 (70%) больных.

Вмешательства по поводу первичной опухоли

На рис. 1 приведены исходы нерезецированных первичных опухолей у 233 пациентов. У 217 (93 %) пациентов из всей когорты необходимость в хирургической коррекции осложнений первичной опухоли отсутствовала. Экстренное хирургическое лечение, включавшее 8 резекций и 8 случаев восстановления проходимости кишечника, потребовалось 16 (7 %) больным. Пять резекций из 8 были выполнены по поводу перфораций. Все перфорации развились в области первичной опухоли. Остальных 3 случая резекции, а также 8 операций по восстановлению кишечного пассажа (7 — наложение стомы и 1 — наложение обходного илеоколоноанастомоза) были проведены по поводу кишечной непроходимости, вызванной первичной опухолью. Ни одному из пациентов этой группы не потребовалось других онкологических операций на брюшной полости (например, для коррекции тонкокишечной непроходимости, вызванной прогрессированием онкологического процесса с диссеминацией по брюшине или забрюшинному пространству). Медиана времени от начала химиотерапии до хирургического вмешательства составила 7 мес. (диапазон 1–27 мес.) (табл. 1). Случаев перфорации проксимальных отделов толстой кишки, обусловленных непроходимостью в пораженных опухолью дистальных отделах, не было. Не зарегистрировано также случаев неконтролируемых кровотечений, требующих хирургического вмешательства. Из 5 случаев перфорации в области опухоли два зарегистрированы у пациентов, получавших бевацизумаб (через 2 и 8 мес. непрерывного лечения соответственно), 1 случай развился через 6 мес. после последнего введения бевацизумаба и еще 2 — у пациентов, никогда не получавших бевацизумаб (через 1 и 10 мес. после начала химиотерапии соответственно).

У 10 (4 %) пациентов, принимавших участие в исследовании, развились связанные с опухолью симптомы, которые были скорректированы с помощью консервативных методов. Медиана времени до появления симптомов составила 12 мес. (диапазон 1–36 мес.; см. табл. 1). Успешное эндолуминальное стентирование проведено 7 больным. Впоследствии 2 больным потребовалось повторное стентирование по поводу вставания опухоли в стент или его миграции. Кроме того, 3 из 7 пациентов, которым в конечном итоге была наложена стома, ранее неудачно проводилось стентирование. С целью подготовки к эндолуминальному стентированию 2 пациентам выполнена лазерная реканализация опухоли прямой кишки в области обструкции. С целью облегчения боли в промежности 3 больным раком прямой кишки с метастазированием проведена дистанционная лучевая терапия.

Из 217 (93 %) пациентов, которым ранее не проводили экстренных хирургических вмешательств, 47 (20 % от всей когорты) больным выполнена плановая радикальная резекция первичной опухоли и метастазов. Медиана времени от начала химиотерапии до операции составила 8 мес. (диапазон 5–32 мес.; см. табл. 1). При этом 8 (3 % от всей когор-

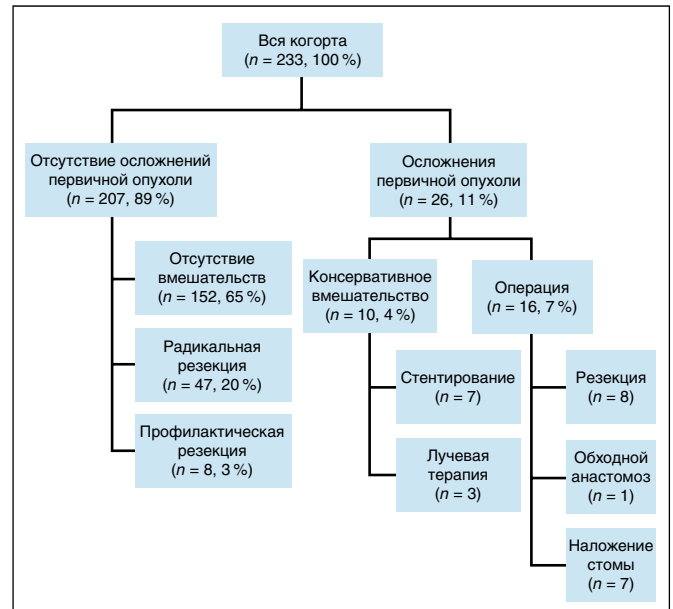


Рис 1. Результаты лечения нерезецированных первичных опухолей у 233 пациентов с синхронным колоректальным раком IV стадии, получавших современную полихимиотерапию в центре Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в период с 2000 по 2006 г. Радикальные операции представляли собой плановые комбинированные резекции колоректальной опухоли и метастазов. Профилактические резекции выполняли при отсутствии симптомов пациентам, которым планировалась установка инфузионного насоса в печеночную артерию. С паллиативной целью при раке прямой кишки проводилась дистанционная лучевая терапия

ты) больным была выполнена профилактическая резекция (до развития симптомов) с одновременной установкой в печеночную артерию инфузионного насоса для проведения регионарной химиотерапии в срок от 5 до 24 мес. (медиана 9 мес.; см. табл. 1). Интересен тот факт, что при морфологическом исследовании операционного материала, полученного в ходе радикальной резекции, в 7 из 47 случаев зарегистрирована полная регрессия; для новообразований, резецированных профилактически, аналогичный показатель составил 1 из 8.

Послеоперационная летальность и общая продолжительность жизни

Медиана общей продолжительности жизни для всей когорты составила 18 мес. от начала системной химиотерапии (95 % ДИ 16–20 мес.). Летальных исходов в течение 30 дней после радикальной или профилактической плановой резекции не было. Тем не менее 2 (12,5 %) из 16 пациентов, перенесших экстренное хирургическое вмешательство, умерли в ближайшие 30 дней после операции. Эти 2 случая составляют 0,8 % от общего числа больных, вошедших в исследование. При включении этих пациентов в статистический анализ медиана послеоперационной продолжительности жизни составила 6 мес., тогда как медиана продолжительности жизни после неоперативных вмешательств — 7 мес. (см. табл. 1). Медиана общей продолжительности жизни 152 больных, ко-

Таблица 1. Время от начала химиотерапии до вмешательства и продолжительность жизни у пациентов, перенесших консервативные вмешательства или резекции

Вмешательство	Время от начала химиотерапии до вмешательства, мес.				Продолжительность жизни после вмешательства, мес. ^a	
	абс.	% ^b	Медиана	Диапазон	Медиана	95% ДИ
Хирургическое	16	7	7	1–27	6	4–27
Консервативное	10	4	12	1–36	8	4–НД ^c
Радикальная резекция	47	20	8	5–32	44	25–НД ^c
Профилактическая резекция	8	3	9	5–24	15	14–24

ПРИМЕЧАНИЕ. Медиана продолжительности жизни 152 пациентов, которым не требовалось вмешательство, составила 13 мес. от начала химиотерапии (95% ДИ 10–16 мес.). Сокращения: НД — не достигнуто.

^a Расчет значений медианы продолжительности жизни проводился по методу Каплана—Мейера.

^b Доля от всей когорты.

^c Верхнюю границу вычислить невозможно.

торым никогда не потребовалось никаких вмешательств, составила 13 мес. от начала химиотерапии. Этот показатель сопоставим с продолжительностью жизни от начала химиотерапии у 26 пациентов, которые в конечном итоге подверглись хирургическому вмешательству (в данном случае суммировали время до вмешательства и после него; см. табл. 1). Следует добавить, что при включении необходимости в экстренном хирургическом вмешательстве в регрессионную модель Кокса в качестве зависимой от времени ковариаты корреляция ее с общей продолжительностью жизни отсутствовала ($p = 0,81$).

Мы попытались найти те клинические или лабораторные переменные, регистрируемые при поступлении, которые могли бы иметь связь с повышением частоты операций. В ходе этого анализа проводилось наблюдение за большим числом пациентов (211 из 233, или 91 % больных) до момента регистрации смерти ($n = 130$) или хирургического вмешательства (экстренные, $n = 26$; радикальные, $n = 47$; профилактические, $n = 8$). Тем не менее по прошествии периода наблюдения, средняя продолжительность которого составила 22 мес. от начала химиотерапии (диапазон 5–48 мес.), при последнем визите были живы 22 пациента. Более того, ни один из них не подвергся хирургическому вмешательству. Это время почти в 2 раза превышает медиану времени до проявления осложнений первичной опухоли. Несмотря на то что вероятность экстренного хирургического вмешательства в будущем у этих 22 пациентов низка, при анализе мы исключили их из группы больных, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Результаты этого анализа были такими же. Риск экстренной операции не был связан с возрастом, анатомической локализацией первичной опухоли, числом зон метастазирования, применением бевацизумаба, а также уровнем раково-эмбрионального антигена, альбумина, лактатдегидрогеназы или щелочной фосфатазы (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Главным результатом нашего исследования был вывод о том, что у пациентов с метастазирующим КРР и подтвержденным диагнозом неосложненной первичной опухоли, которые получали современную профилактическую полихимиотерапию, частота серьезных осложнений со стороны первичной опухоли, требующих хирургического вмешательства, была низкой. У 93 % из 233 таких пациентов не было необходимости в хирургической коррекции осложнений первичной опухоли; 7 % пациентов перенесли экстренные операции через 7 мес. (медиана) после начала химиотерапии. Еще 4 % пациентов потребовалось нехирургическое вмешательство (стентирование или лучевая терапия) через 12 мес. (медиана) после начала химиотерапии.

Временные характеристики этих результатов рассчитаны хорошо, поскольку в результате двух недавних крупных эпидемиологических исследований с использованием базы данных Surveillance Epidemiology and End Results показано, что в США в 90-е годы XX в. более $\frac{2}{3}$ пациентов с синхронным КРР IV стадии перенесли профилактическую резекцию первичной опухоли.^{12,13} Оказалось, что такая практика основывается на поддающейся количественному определению частоте явлений, связанных с первичной опухолью, которые наблюдались у пациентов с синхронным КРР IV стадии, получавших традиционную химиотерапию, основанную главным образом на фторпиримидинах. В частности, ретроспективные данные за последнее десятилетие говорят о том, что риск экстренного паллиативного хирургического вмешательства по поводу осложнений первичной опухоли состав-

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели при поступлении пациентов, состояние которых требовало экстренного вмешательства, вызванного первичной опухолью, и у тех, кому не требовалось такого вмешательства

Параметр	Экстренное вмешательство				p
	Нет ($n = 207$) ^{a,b}		Да ($n = 26$)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст > 60 лет	108	52	9	35	0,10
Опухоль прямой vs ободочной кишки	66	32	12	46	0,19
Лечение бевацизумабом	100	48	12	46	> 0,99
2 локализации метастазов и более	120	58	19	73	0,20
РЭА > 200 нг/мл	95	47	8	31	0,18
Альбумин < 3 г/дл	29	15	4	15	> 0,99
ЛДГ > 200 МЕ/л	72	65	12	60 ^c	0,80
Щелочная фосфатаза > 250 МЕ/л	51	25	4	15	0,33

Сокращения: РЭА — раково-эмбриональный антиген; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
^a В данную группу вошло 22 пациента, которые остались в живых и не перенесли вмешательства на момент последнего визита. Медиана времени последующего наблюдения у этих 22 пациентов от начала химиотерапии составила 22 мес., что почти в 2 раза превышает медиану времени до появления показаний к экстренному вмешательству. После исключения из анализа этих 22 пациентов результаты анализа остались такими же.
^b Суммарное число пациентов в группе без вмешательства различалось по следующим переменным: РЭА ($n = 203$), альбумин ($n = 198$), ЛДГ ($n = 113$), щелочная фосфатаза ($n = 205$).
^c Суммарное число пациентов — 20.

ляет от 9 до 29 %.¹⁴⁻¹⁷ Кроме того, в одном небольшом проспективном исследовании, посвященном данному вопросу, 6 (25 %) из 24 пациентов, получавших профилактическую химиотерапию на основе фторурацила и лейковорина, впоследствии потребовалось паллиативное хирургическое лечение по поводу первичной опухоли.¹⁸ При совокупном анализе данных 5 отчетов о 255 пациентах установлено, что частота поздних паллиативных хирургических вмешательств по поводу осложнений первичных опухолей составила 20 %. Этот показатель значительно выше частоты операций, равной 7 %, зафиксированной в нашем исследовании при использовании современной трехкомпонентной химиотерапии на основе оксалиплатина или иринотекана.

Профилактическая операция у этих пациентов обосновывалась необходимостью предупреждения острой непроходимости или перфорации толстой кишки, поскольку экстренные операции сопровождаются более высокой летальностью. Из 16 участников данного исследования, перенесших экстренное хирургическое вмешательство с паллиативной целью, в послеоперационный период умерло двое. Эти 2 случая составляют 0,8 % от общего числа пациентов, вошедших в исследование, что выглядит благоприятно в сравнении с летальностью после профилактической резекции толстой кишки по поводу метастатического рака: аналогичный показатель в репрезентативных сериях исследований варьирует от 4,6 до 10 %.^{12,17,19,20} Таким образом, с учетом ограничения сравнений перекрестных исследований, может оказаться, что стандартное применение профилактической резекции толстой кишки в этих условиях заслуживает переоценки.

Ранее показания к плановой профилактической резекции первичной опухоли включали малое число метастазов и высокий риск кишечной непроходимости, связанный с относительно высокой ожидаемой продолжительностью жизни.¹⁹ Однако в других работах не удалось установить корреляцию между распространенными стадиями заболевания и частотой поздних осложнений первичной опухоли.^{17,18} В настоящем исследовании статистически значимой связи между некоторыми изучаемыми показателями опухолевой массы (метастазирование в 2 анатомические области и более, уровень раково-эмбрионального антигена, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, альбумина) и осложнениями пер-

вичной опухоли обнаружено не было. Кроме того, оказалось, что на частоту экстренных операций не влияли ни возраст, ни применение моноклонального антитела бевацизумаба, ни локализация первичной опухоли (см. табл. 2).

В проспективных клинических исследованиях применение бевацизумаба в 1–2 % случаев осложнялось перфорацией ЖКТ.^{3,4} Фактически все случаи перфораций, развившиеся на фоне приема бевацизумаба, регистрировались в первые 3 мес. лечения, причем большинство из них возникло в течение первого месяца. Локализация перфораций включала весь ЖКТ и очень редко была связана с местом расположения первичной опухоли. В настоящем исследовании приблизительно 50 % пациентов получали бевацизумаб, на фоне его применения развились лишь 2 из 5 случаев перфорации (все перфорации возникли в области первичной опухоли). У 1 пациента перфорация возникла через 6 мес. после последнего введения бевацизумаба, а 2 больных никогда не получали этот препарат. Несмотря на то что небольшое число пациентов, у которых развилось данное осложнение, не позволяет сделать конкретные выводы, мы считаем, опираясь на собственный опыт, что бевацизумаб не повышает частоту перфораций.

Аналогично этому локализация первичной опухоли в прямой кишке по сравнению с ободочной кишкой не повышала частоту поздних экстренных вмешательств. В частности, при локализации первичных опухолей в прямой и ободочной кишке экстренное хирургическое вмешательство требовалось со сходной частотой (6 и 7 % соответственно; $p = 0,94$), а общая частота экстренных вмешательств составила 15 vs 9 % ($p = 0,19$) (см. табл. 2). Это наблюдение особенно важно. В США лечение синхронного метастатического рака прямой кишки в последние 10 лет традиционно включало профилактическую операцию или лучевую терапию у 45–62 и 12 % пациентов соответственно.^{12,13} Это происходило главным образом из-за представления о том, что нерезецированная первичная опухоль может в будущем вызывать серьезные тазовые осложнения. Согласно нашему опыту лечения 78 больных с синхронным раком прямой кишки IV стадии, ни одному из них не проводились стентирование, лучевая терапия, хирургическое лечение, но все они получали современную трехкомпонентную полихимиотерапию, в результате которой лишь 6 % пациентов потребовалась операция и еще 9 % — консервативное вмешательство (стентирование или лучевая терапия) для облегчения симптомов, связанных с первичной опухолью. В данных условиях низкая частота поздних вмешательств, направленных на устранение симптомов, не оправдывает рутинного выполнения профилактических операций или лучевой терапии.

Нас интересовала также вероятность отрицательно влияния на продолжительность жизни первоначальной консервативной стратегии при необходимости в операции. Согласно данным табл. 1, медиана времени до операций и консервативных вмешательств составила 7 и 12 мес. соответственно, а медиана продолжительности жизни после вмешательства — 6 и 7 мес. соответственно. Медиана продолжительности жизни пациентов, которым не требовалось вмешательство, составила 13 мес. от начала химиотерапии. Непосредственное сравнение продолжительности жизни после начала химиотерапии у пациентов, которым было проведено позднее вмешательство, и у тех, у кого его не было, статистически некорректно, поскольку вмешательства являются метакронными явлениями, которые нельзя привести к нулевой временной точке. Тем не менее при совокупной оценке этих цифр можно сделать вывод о том, что необходимость в позднем вмешательстве (за исключением случаев, когда обнаружены маркеры агрессивности или химиорезис-

тентности опухоли) не связана с уменьшением продолжительности жизни от начала химиотерапии.

Мы оценили лишь тех пациентов, которые проходили лечение в нашем учреждении. Это было необходимо для того, чтобы зарегистрировать все осложнения. Мы решили использовать в качестве оцениваемого показателя частоту вмешательств, поскольку все пациенты прошли начальное обследование, а затем наблюдались химиотерапевтами и хирургами-онкологами для своевременного обнаружения связанных с первичной опухолью осложнений. Каждому пациенту с острыми симптомами, вызванными первичной опухолью, было проведено хирургическое или консервативное вмешательство (стентирование или лучевая терапия). В данной когорте не было зарегистрировано ни одного летального исхода по причине остро возникшей нелеченной толстокишечной непроходимости, перфорации или кровотечения.

В условиях нехватки проспективных данных, в частности, по данному спорному вопросу онкологии^{21,22} в рамках проекта National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project был создан протокол C-10, получивший название «A phase II Trial of 5-Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) Chemotherapy Plus Bevacizumab for Patients with Unresectable stage IV Colon Cancer and Synchronous Asymptomatic Primary Tumor».²³ Исследование началось в марте 2006 г.; запланировано включить 90 больных раком толстой кишки. Основным оцениваемым показателем выбрана частота явлений, связанных с первичной опухолью (непроходимость, перфорация, свищ, кровотечение) и требующих хирургического вмешательства. Дополнительная цель заключается в определении частоты специфических явлений, связанных с неосложненной первичной опухолью и требующих госпитализации или серьезных вмешательств.

Подведем итог: наблюдение за 233 пациентами с подтвержденными неосложненными первичными опухолями, получавшими современную трехкомпонентную полихимиотерапию по поводу синхронного КРР IV стадии в условиях центра MSKCC, показало, что 93 % из них не потребовалось операций для коррекции осложнений первичной опухоли. Эти результаты подтверждают точку зрения нашего центра в отношении консервативного первоначального лечения бессимптомных первичных опухолей у пациентов с синхронным КРР IV стадии. По нашему мнению, быстрое начало системной терапии с целью коррекции симптомов, характеризующееся низкой частотой поздних вмешательств, можно рассматривать в качестве стандартной практики для лечения больных с синхронным метастатическим КРР и отсутствием явных признаков непроходимости или кровотечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Leonard B. Saltz, Roche (C), Genentech (C), Pfizer (C), Bristol-Myers Squibb (C), ImClone Systems (C), Amgen (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Nancy E. Kemeny, sanofi-aventis **Средства на исследование:** Leonard B. Saltz, Roche,

Genentech, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, ImClone Systems, Amgen; Nancy E. Kemeny, sanofi-aventis, Pfizer **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: George A. Poultsides, Leonard B. Saltz, Nancy E. Kemeny, W. Douglas Wong, Phillip B. Paty

Административная поддержка: Leonard B. Saltz, Nancy E. Kemeny, W. Douglas Wong

Предоставление материалов исследования или больных: Leonard B. Saltz, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, W. Douglas Wong, Phillip B. Paty

Сбор и обработка данных: George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Nancy E. Kemeny, Phillip B. Paty

Анализ и интерпретация данных: George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, Phillip B. Paty

Подготовка рукописи: George A. Poultsides, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Larissa K.F. Temple, Phillip B. Paty

Окончательное одобрение рукописи: George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, W. Douglas Wong, Phillip B. Paty

ЛИТЕРАТУРА

1. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22:229-237, 2004
2. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25:1539-1544, 2007
5. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al: Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706-3712, 2005
6. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000
7. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000
8. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al: Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6): GERCOR. *Eur J Cancer* 35:1338-1342, 1999
9. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000
10. The MSKCC Intranet: Information systems: Institutional database, 6/08 update. <http://mskweb5.mskcc.org/intranet/html/12841.cfm>
11. D'Angelica M: Are patients with multiple hepatic metastases from colorectal cancer candidates for surgery? *Nat Clin Pract Oncol* 4:682-683, 2007
12. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al: Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:3475-3484, 2004
13. Cook AD, Single R, McCahill LE: Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: An analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 12:637-645, 2005
14. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al: Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 52:568-573, 2003
15. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al: Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: Prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 196:722-728, 2003
16. Michel P, Roque I, Di Fiore F, et al: Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: Should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol* 28:434-437, 2004
17. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, et al: Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 6:651-657, 1999
18. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, et al: Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 88:1352-1356, 2001
19. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al: Initial presentation with stage IV colorectal cancer: How aggressive should we be? *Arch Surg* 135:530-534, 2000; discussion 534-535
20. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, et al: Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions: Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 84:1731-1736, 1997
21. Kemeny MM: Surgery should be the primary treatment of synchronous colorectal metastases in the asymptomatic patient [corrected]. *Ann Surg Oncol* 13:140-141, 2006
22. Petrelli NJ: Systemic chemotherapy should be the primary treatment of synchronous colorectal metastases in the asymptomatic patient [corrected]. *Ann Surg Oncol* 13:137-139, 2006
23. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Federally supported clinical trials: Protocol C-10, 6/08 update. http://www.nsabp.pitt.edu/C10_Information.asp

Сравнение комбинации гемцитабин/оксалиплатин с гемцитабином (инфузия с фиксированной скоростью или обычная 30-минутная инфузия) у больных раком поджелудочной железы: рандомизированное исследование III фазы E6201

Elizabeth Poplin, Yang Feng, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Edith Mitchell, Steven Alberts, Peter O'Dwyer, Daniel Haller, Paul Catalano, David Cella, Al Bowen Benson III

РЕФЕРАТ

Цель

Монотерапия гемцитабином является стандартом лечения метастатического рака поджелудочной железы. В предварительных клинических исследованиях инфузия гемцитабина с фиксированной скоростью (GEM FDR — fixed-dose rate gemcitabine) и комбинация гемцитабина с оксалиплатином показали обнадеживающие результаты. Протокол E6201 разрабатывался с целью сравнить общую продолжительность жизни при использовании стандартной схемы GEM (гемцитабин 1000 мг/м²/30 мин еженедельно), GEM FDR (гемцитабин 1500 мг/м²/150 мин) и GEMOX (гемцитабин 1000 мг/м²/100 мин в 1-й день в сочетании с оксалиплатином 100 мг/м² во 2-й день каждые 14 дней).

Характеристика больных и методы исследования

Настоящее клиническое исследование проведено с участием пациентов с метастатическим или местнораспространенным раком поджелудочной железы в общем удовлетворительном состоянии (0–2 балла) с сохранной функцией органов. Задачей исследования было выявить 33%-ю разницу в медиане продолжительности жизни (отношение рисков [ОР] 0,75 и менее для любой из экспериментальной групп) с 81%-й статистической мощностью и уровнем значимости, равным 2,5%, в двустороннем тесте для каждого из двух первичных сравнительных анализов.

Результаты

В исследование включено 832 пациента. Медиана продолжительности жизни и 1-летняя выживаемость для схемы GEM составили 4,9 мес. (95%-й доверительный интервал [ДИ] 4,5–5,6 мес.) и 16% соответственно; для GEM FDR — 6,2 мес. (95% ДИ 5,4–6,9 мес.), 21% (ОР 0,83; $p = 0,04$ по стратифицированному лог-ранговому критерию); для GEMOX — 5,7 мес. (95% ДИ 4,9–6,5 мес.) и 21% (ОР 0,88; $p = 0,22$ по стратифицированному лог-ранговому критерию). Ни одно из перечисленных различий не соответствовало заданным критериям статистической значимости. При местнораспространенных опухолях продолжительность жизни достигла 9,2 мес., а у больных метастатическим раком — 5,4 мес. При использовании GEM FDR чаще всего отмечалась нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени, а в случае применения схемы GEMOX — тошнота, рвота и нейропатия.

Заключение

Ни GEM FDR, ни GEMOX не обладают существенным преимуществом перед стандартной схемой GEM и не приводят к увеличению продолжительности жизни или уменьшению проявлений заболевания у больных распространенным раком поджелудочной железы.

J Clin Oncol 27:3778-3785. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Аденокарцинома поджелудочной железы занимает 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в США; в 2008 г. ожидалось 37 700 новых случаев и 34 300 летальных исходов от этой опухоли.¹ В мире аденокарцинома поджелудочной железы — 8-я по счету причина смерти от онкологических заболеваний.²

В настоящее время стандартом лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) служит монотерапия гемцитабином (GEM),³ т.к. считается, что ни одна из комбинаций химиопрепаратов не улучшает выживаемости по сравнению с GEM. Однако результаты двух

недавних исследований заставили усомниться в справедливости этой точки зрения.

Рандомизированное исследование II фазы с участием больных РПЖ показало более длительное время до наступления неудачи лечения при инфузии гемцитабина с фиксированной скоростью 10 мг/м²/мин (GEM FDR) по сравнению со стандартной 30-минутной инфузией этого препарата.⁴ Кроме того, исследование III фазы с использованием комбинации GEM FDR и оксалиплатина (GEMOX) продемонстрировало более высокую, чем при применении GEM, частоту регрессии, продолжительность жизни без прогрессирования (ПЖБП), хотя общая продолжительность жизни (ОПЖ) не улучшилась.⁵

Cancer Institute of New Jersey, Brunswick, NJ; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; Pfizer; New York University Cancer Institute, New York, NY; Thomas Jefferson University; University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Mayo Clinic, Rochester, MN; and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Chicago, IL.

Получено 24 ноября 2008 г.; одобрено 10 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 6 июля 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Координацию исследования осуществляла группа Eastern Cooperative Oncology Group (Robert L. Comis), и оно было частично поддержано грантами Public Health Service № CA23318, CA66636, CA21115, CA25224 и CA17145 от National Cancer Institute, National Institutes of Health и Department of Health and Human Services. Ответственность за содержание данной статьи несут исключительно авторы; оно необязательно представляет официальную точку зрения National Cancer Institute.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

По поводу репринтов просьба обращаться к Elizabeth Poplin, MD, Cancer Institute of New Jersey, 195 Little Albany St, New Brunswick, NJ 08903; e-mail: poplinea@umdnj.edu.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2723-3778/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9007

Исследование Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 6201 было предназначено для сравнительного анализа стандартной схемы GEM со схемами GEM FDR и GEMOX. Основным оцениваемым показателем, в отличие от двух предыдущих исследований, служила ОПЖ.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

Критериями включения пациентов были возраст не менее 18 лет, наличие местнораспространенной или метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с измеряемыми или оцениваемыми очагами. Допускалось наличие в анамнезе адъювантной химиотерапии; пациенты, получавшие ранее химиотерапию по поводу метастатической болезни, в исследование не включались. Требовалось, чтобы интервал времени между предшествующей лучевой терапией и началом текущего исследования составлял не менее 4 нед., причем у больных должны были присутствовать опухолевые очаги за пределами полей облучения или иметься доказанное с помощью лучевых методов прогрессирование очагов, попавших в зону облучения. Необходимым условием также было общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла. Кроме того, критериями включения являлись сохранная функция внутренних органов, число лейкоцитов не менее 3500/мкл, абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл, число тромбоцитов не менее 125 000/мкл, концентрация билирубина менее 2 мг/дл, активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) менее чем $3,0 \times$ ВГН (верхняя граница нормы), креатинин до $1,5 \times$ ВГН. В исследование не включались беременные или кормящие женщины, пациенты с наличием другого онкологического заболевания в течение ближайших 5 лет до начала исследования, за исключением неметастазирующих опухолей кожи (кроме меланомы), рака шейки матки *in situ*, а также опухолей, не рецидивировавших после хирургического лечения или облучения малым полем, пациенты с острыми симптомами других заболеваний и нейропатией II степени и выше. Требовалась санкция этического комитета исследовательского центра. Все участники подписали письменное информированное согласие.

Схема лечения

Пациентов рандомизировали в лечебные группы на основании динамического балансирующего алгоритма со стратификацией по общему состоянию (0–1 vs 2 балла), наличию местнораспространенного vs метастатического рака. Пациенты были рандомизированы на три лечебные группы: 1) GEM (первый цикл GEM: 30-минутная инфузия 1000 мг/м² гемцитабина еженедельно в течение 7 нед. с последующим перерывом 1 нед.; последующие циклы GEM включали гемцитабин в дозе 1000 мг/м²/30 мин еженедельно в течение 3 нед. с последующим перерывом 1 нед.); 2) GEM FDR (гемцитабин в дозе 1500 мг/м² в виде 150-минутной инфузии [10 мг/м²/мин] в 1, 8 и 15-й дни, длительность цикла 28 дней); 3) GEMOX (1000 мг/м² гемцитабина в течение 100 мин [10 мг/м²/мин] в 1-й день и 100 мг/м² оксалиплатина во 2-й день в течение 120 мин, длительность цикла 14 дней).

У всех пациентов оценивали симптомы до начала лечения, на 8-й и 16-й неделях исследования.

Коррекция схем лечения разрешалась при констатации миелосупрессии или других видов токсичности III–IV степени выраженности. Из протокола исключались больные, состояние которых требовало изменения доз при двух или более последовательных введениях. Пациенты, нуждавшиеся в снижении дозы гемцитабина менее 500 мг/м², также исключались из исследования. Оксалиплатин отменяли при устойчивой нейропатии III–IV степени или других последствиях применения препарата. Для дальнейшего лечения этой категории больных разрешалась 30-минутная инфузия гемцитабина еженедельно в течение 3 нед. с последующим 1-недельным перерывом.

Пригодными для оценки эффективности и токсичности считали всех пациентов, получивших одну дозу назначенной химиотерапии. Не отвечающими на лечение считались больные с опухолью, прогрессирующими в течение первых 8 нед. исследования. При констатации прогрессирования пациентов исключали из исследования. Участие в исследовании могло быть прекращено также по решению лечащего врача в связи с неприемлемой токсичностью. За пациентами, выбывшими из исследования по любой причине, наблюдали в течение 4 нед. после последнего введения химиопрепарата для оценки токсичности, а для анализа продолжительности жизни — до даты смерти. Больные со стабилизацией опухоли, частичной или полной регрессией могли продолжать лечение по протоколу до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

В начале исследования использовали National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, версию 2.0, в последующем — версию 3.0. Проявления токсичности по критериям версии 2.0 приводили в терминологическое соответствие с версией 3.0, согласно указаниям Cancer Therapy Evaluation Program.

Противоопухолевый ответ оценивали с интервалом 8 нед. по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).⁸ Все объективные ответы требовалось подтвердить путем повторного обследования с интервалом не менее 4 нед. При ухудшении общего состояния и отсутствии прогрессирования опухоли по данным лучевых исследований состояние классифицировали как симптоматическое ухудшение.

Оценка симптомов

Дополнительным оцениваемым показателем была выраженность симптомов РПЖ по мнению больных. Тяжесть симптомов определяли по опроснику из 8 пунктов Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index,⁷ который включал вопросы, касающиеся боли (3 пункта), утомляемости (2 пункта), тошноты, снижения массы тела и желтухи. Руководители проекта внесли в этот опросник 4 дополнительных пункта для оценки аппетита, недомогания, повседневной активности и влияния неблагоприятных явлений на качество жизни.

Фармакокинетика

Исследователи из 18 центров подготовили 23 набора образцов, полученных после первого введения гемцитабина. Забор материала проводили 5 раз на протяжении 4 ч после инфузии препарата. Гемцитабин и его метаболит дифтордезоксисуридин определяли количественно в депротенизированной ацетонитрилом плазме после экстракции перхлорной кислотой методом высокоэффективной градиентной элюирующей обращенно-фазовой жидкостной хроматографии.^{8,9} Гемцитабинтрифосфат определяли количественно во взвеси нейтрализованных периферических мононуклеарных клеток, очищенных от рибонуклеотидтрифосфатов, используя градиентную ионно-обменную высокоэффективную жидкостную хроматографию. Результаты анализировали в нелинейных моделях (WINN online pro version 4.1; Scientific Consultant, США). Межгрупповой сравнительный анализ осуществляли с помощью непараметрического одностороннего *U*-критерия Манна—Уитни.

Статистический анализ

Главная задача настоящего исследования заключалась в сравнении продолжительности жизни при использовании каждой изучаемой схемы — GEM FDR и GEMOX — путем попарных сравнений со стандартной схемой GEM. Дополнительными задачами было сравнение продолжительности жизни между двумя экспериментальными группами и оценка токсичности, частоты объективного ответа и неудач лечения, ПЖБП и тяжести симптомов при использовании трех схем терапии.

Благодаря быстрому набору пациентов комитет по мониторингу исследования разрешил увеличить количество участников с

666 до 789. Такое расширенное клиническое исследование позволяло выявить 33%-ю разницу в медиане продолжительности жизни с 81%-й статистической мощностью при уровне значимости 2,5 % в двустороннем тесте для каждого из двух первичных сравнений, основываясь на предположении об экспоненциальном росте неэффективности и медиане продолжительности жизни 6 мес. для схемы GEM и 8 мес. для GEM FDR или GEMOX.

Кривые ОПЖ и ПЖБП строили по методу Каплана—Мейера.¹¹ ОПЖ рассчитывали как время с момента рандомизации до даты смерти или цензурировали по последней дате информации о том, что больной жив. За ПЖБП принимали промежуток времени от момента рандомизации до прогрессирования или смерти без признаков прогрессирования. Для больных без документированного прогрессирования наблюдение цензурировали по дате последнего обследования, не обнаружившего прогрессирования. Случаи летальных исходов в течение ближайших 4 мес. после последнего обследования рассматривали как неудачу терапии, при этом дату летального исхода использовали для расчета ПЖБП. Для скорректированного сравнения видов лечения и выявления совместных значимых прогностических факторов использовали регрессионные модели Кокса для ОПЖ и ПЖБП. Сравнение выполняли посредством подбора моделей Кокса с использованием стратифицированного двустороннего критерия Вальда¹³ (стратификация проводилась по общему состоянию по шкале ECOG, а также по наличию местнораспространенного vs метастатического рака). Частоту объективного противоопухолевого ответа, категориальные характеристики пациентов и проявления токсичности сравнивали между тремя группами, используя критерий χ^2 с двусторонним уровнем значимости $p = 0,05$. При недостаточной групповой частоте применяли точный критерий Фишера.¹⁴ Исходные лабораторные параметры и непрерывные переменные, характеризующие больных, сравнивали между тремя группами по критерию Краскала—Уоллиса¹⁵ с двусторонним уровнем значимости $p = 0,05$.

Исходные характеристики больных

В период с марта 2003 г. по март 2005 г. в исследовании приняло участие 832 больных (рис. 1), 784 из которых умерли. 30 пациентов не получили запланированного лечения чаще всего по следующим причинам: прогрессирование заболевания, летальный исход или отказ от участия в исследовании. Не существовало специфических для определенной группы лечения причин, по которым исследуемая терапия не была проведена ($p = 0,35$). 8 пациентов, не

соответствующих критериям включения, были исключены, таким образом, анализируемая выборка состояла из 824 человек.

Демографические данные и исходные характеристики больных на момент включения в исследование по каждой группе представлены в табл. 1.

Лечение

В табл. 2 кратко описано лечение для каждой группы. Из 824 включенных больных 96 % получили не менее 1 цикла химиотерапии. Лечение прекращалось в первую очередь из-за прогрессирования заболевания, а также токсических явлений, частота которых между тремя группами различалась статистически значимо ($p = 0,03$). В группе GEMOX отмечалась наименьшая доля пациентов (48 %), которые прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания, но наибольшая доля пациентов (26 %) с токсическими/нежелательными явлениями, требовавшими отмены терапии. 54 (7 %) больных попали в категорию выбывших из исследования в связи с летальным исходом, случившимся до первого обследования и, скорее всего, связанным с опухолью.

Токсичность

Результаты представлены по группам для всех рандомизированных пациентов, получивших терапию (табл. 3). Наиболее выраженным проявлением токсичности была миелосупрессия, которая оказалась наиболее тяжелой в группе GEM FDR. Нейропатия III степени наблюдалась у 10 % больных, леченных по схеме GEMOX ($p = 0,001$).

Противоопухолевый ответ

У 2 больных (один получал схему GEM FDR, другой — схему GEMOX) наступила полная регрессия опухоли. Частичная регрессия зарегистрирована у 6, 10 и 9 % пациентов в группах GEM, GEM FDR и GEMOX соответственно. Доля больных с частичной регрессией была выше среди пациентов с исходным показателем общего состояния по ECOG 0 баллов по сравнению с 1–2 баллами (11 vs 7 %; $p < 0,01$).

Статистически значимых различий в частоте объективных ответов (полная или частичная регрессия) между тремя группами не обнаружено ($p = 0,11$, критерий χ^2). У 296 (36 %) пациентов максимальный ответ заключался в стабилизации заболевания, и у 222 (27 %) пациентов при первом контрольном обследовании выявлены признаки прогрессирования. Еще у 222 (27 %) больных отсутство-

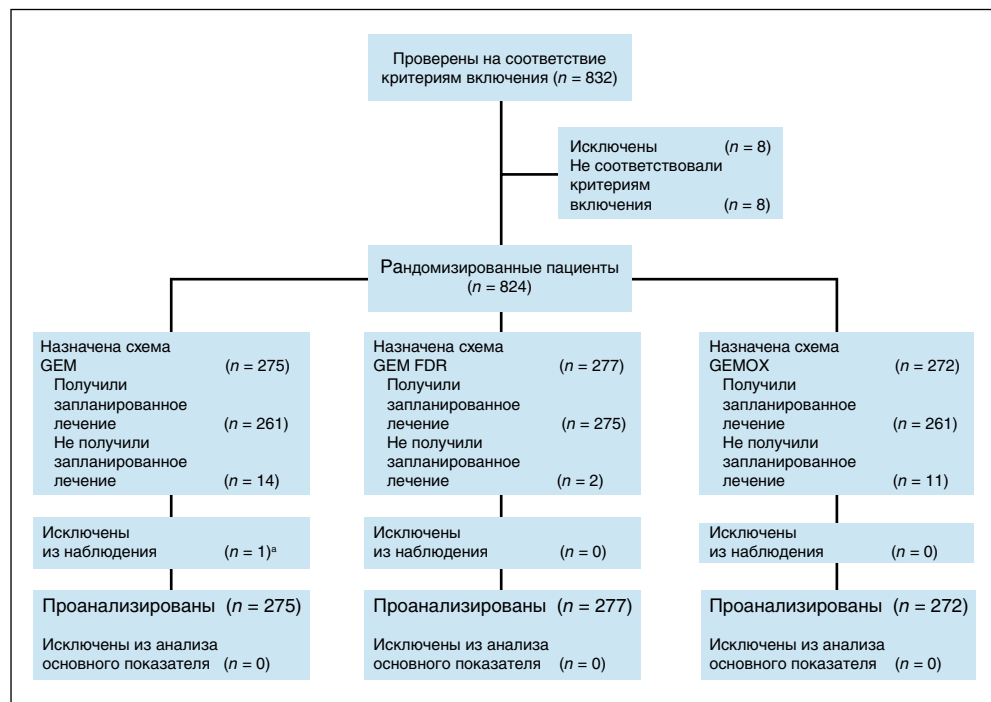


Рис. 1. Диаграмма CONSORT.^a Один пациент, № 62256, отказался от участия, не получил назначенного лечения и исключен из наблюдения

Таблица 1. Исходные характеристики включенных пациентов

Показатель	Схема					
	GEM (n = 275)		GEM FDR (n = 277)		GEMOX (n = 272)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Средний возраст, годы ^a	63		62		63	
Стандартное отклонение	11		11		11	
Медиана	64		61		63	
Диапазон	31–88		36–87		29–96	
< 55	57	20,7	88	31,8	59	21,7
55–69	141	51,3	123	44,4	136	50,0
≥ 70	77	28,0	66	23,8	77	28,3
Пол ^b						
Мужчины	155	56,4	160	57,8	124	45,6
Женщины	120	43,6	117	42,2	148	54,4
Этническая принадлежность						
Латиноамериканцы	9	3,3	12	4,4	12	4,4
Нелатиноамериканцы, белые	235	85,8	236	86,1	231	85,6
Нелатиноамериканцы, чернокожие	24	8,8	22	8,0	23	8,5
Другая	6	2,2	4	1,5	4	1,5
Потеря массы тела в ближайшие 6 мес. до исследования						
< 5 %	100	36,6	100	36,8	107	39,8
От 5 до < 10 %	71	26,0	64	23,5	65	24,2
От 10 до < 20 %	78	28,6	79	29,0	65	24,2
≥ 20 %	24	8,8	29	10,7	32	11,9
Степень дифференцировки						
Высокая	14	5	16	6	22	8
Умеренная	82	30	71	26	56	21
Низкая/недифференцированный рак	76	28	77	28	78	29
Данные отсутствуют	103	38	113	41	116	43
Лучевая терапия в анамнезе						
Нет	254	92,4	253	91,3	250	91,9
Да	21	7,6	23	8,3	21	7,7
Адьювантная химиотерапия в анамнезе						
Нет	260	94,5	259	93,5	261	96,0
Да	15	5,5	17	6,1	10	3,7
Хирургическое вмешательство в анамнезе						
Нет	230	83,6	234	84,5	239	87,9
Да	43	15,6	42	15,2	32	11,8
ТГВ или эмболия в анамнезе						
Нет	236	85,8	240	86,6	243	89,3
Да	39	14,2	36	13,0	28	10,3
Характеристика очагов						
Только измеряемые	70	25,5	67	24,2	84	30,9
Только неизменяемые	13	4,7	13	4,7	16	5,9
Оба вида	192	69,8	194	70,0	172	63,2
Общее состояние в период исследования, баллы						
0	94	34,2	86	31,0	73	26,8
1	147	53,5	157	56,7	168	61,8
2	34	12,4	33	11,9	30	11,0
Форма РПЖ						
Местнораспространенный	27	9,8	30	10,8	29	10,7
Метастатический	248	90,2	246	88,8	243	89,3
Медиана СА19-9, ед./мл	1961		1148		1077	
Квантиль 25–75 %	167–12 024		136–9651		90–9301	
Медиана РЭА, нг/дл	5,7		5,9		6,3	
Квантиль 25–75 %	2,3–30,9		2,4–30,1		2,4–35,5	

Сокращения: ТГВ — тромбоз глубоких вен; РЭА — раково-эмбриональный антиген.

^a Возрастные различия между тремя группами, $p = 0,03$ (критерий χ^2 Пирсона).^b Половые различия между тремя группами, $p < 0,01$ (критерий χ^2 Пирсона).

Таблица 2. Число полученных циклов и причин отмены химиотерапии по группам

Показатель	Схема					
	GEM (n = 275)		GEM FDR (n = 277)		GEMOX (n = 272)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Среднее число циклов	3		3		5	
Стандартное отклонение	3		4		6	
Медиана	2		3		4	
Диапазон	0–21		0–18		0–32	
Медиана продолжительности лечения, дни	87		99		79	
Стандартное отклонение	94		105		88	
Медиана	43		63		43	
Диапазон	0–607		0–883		0–434	
Причина отмены						
Прогрессирование/ухудшение симптомов	161	59	157	57	131	48
Токсичность/нежелательные явления/осложнения	42	15	52	19	70	26
Летальный исход в ближайшие 4 нед. с момента начала исследования	19	7	18	7	17	6
Отмена по решению врача/больного	26	10	33	12	42	15
Альтернативное лечение/сопутствующие заболевания/задержка цикла или отмена/другая/неизвестная причина	27	10	17	6	12	4

ПРИМЕЧАНИЕ. GEM: первый цикл 8 нед.; последующие циклы 4 нед. GEM FDR: 4-недельные циклы. GEMOX: 2-недельные циклы.

вала возможность оценки ответа по RECIST: 89 пациентов умерли в течение 4 мес. от момента рандомизации и отнесены к категории «прогрессирование РПЖ», и еще у 100 участников код ответа не был определен, но врачи обнаружили у них клинические признаки прогрессирования. Проведению обязательных лучевых исследований часто мешали быстрое клиническое ухудшение или материально-технические проблемы. У 33 больных было недостаточно информации для оценки ответа и установления даты прогрессирования.

ОПЖ и ПЖБП

У всех включенных пациентов медиана ОПЖ составила 5,6 мес. (95% ДИ 5,2–6,0) (рис. 2). В группе GEM медиана ОПЖ была равна 4,9 мес. (95% ДИ 4,5–5,6 мес.), GEM FDR — 6,2 мес. (95% ДИ 5,4–6,9 мес.), GEMOX — 5,7 мес. (95% ДИ 4,9–6,5 мес.). 1-летняя выживаемость в группе GEM составила 16% (ошибка среднего [SE] 2%), GEM FDR — 22% (SE 3%); GEMOX — 21% (SE 3%). 2-летняя выживаемость в группах GEM, GEM FDR и GEMOX достигла 4 (SE 1%), 6 (SE 2%) и 6% (SE 2%) соответственно (см. рис. 2). Отношение рисков летального исхода при сравнении GEM FDR vs GEM равнялось 0,83 (95% ДИ 0,69–1,00), GEMOX vs GEM — 0,88 (95% ДИ 0,73–1,05). Стратифицированные лог-ранговые значения *p* для схемы GEM vs GEM FDR и для GEM vs GEMOX составили 0,04 и 0,22 соответственно. Таким образом, ни один из перечисленных результатов не достиг запланированного значения (уровень статистической значимости *p* < 0,025).

Медиана ПЖБП для всех включенных больных составила 2,9 мес. (95% ДИ 2,5–3,4 мес.) (рис. 3). Медиана ПЖБП для схем GEM, GEM FDR и GEMOX была равна 2,6, 3,5 и 2,7 мес. соответственно. Стратифицированные лог-ранговые значения *p* для схемы GEM vs GEM FDR и для GEM vs GEMOX равнялись 0,04 и 0,10 соответственно. Таким образом, ни в одном из сравнительных анализов не обнаружено статистически значимых различий.

Таблица 3. Проявления токсичности в группах

Степень токсичности	Режимы и степень токсичности, %					
	GEM (n = 264)		GEM FDR (n = 275)		GEMOX (n = 263)	
	III	IV	III	IV	III	IV
Аллергическая реакция	—	—	—	—	2	—
Анемия	8	2	16	3	5	< 1
Лейкопения ^a	15	1	32	7	11	1
Нейтропения ^a	19	14	29	30	11	11
Тромбоцитопения ^a	12	1	29	4	10	1
Слабость	18	1	18	1	15	2
Снижение аппетита	8	—	6	—	7	< 1
Обезвоживание	5	—	3	< 1	4	—
Диарея у пациентов без колостомы	3	< 1	1	< 1	6	—
Тошнота и рвота	7	—	10	1	15	1
Инфекция на фоне нейтропении III–IV степени	1	< 1	—	—	< 1	< 1
Повышение АсАТ	3	—	5	—	5	< 1
Повышение билирубина	6	2	7	2	5	2
Нейропатия сенсорная ^a	0	—	1	—	25	—

^a Проявления токсичности III–IV степени различались между тремя группами (*p* < 0,001)

Медиана продолжительности жизни у пациентов с местнораспространенным процессом составила 9,2 мес., у пациентов с отдаленными метастазами — 5,4 мес. (*p* < 0,01). Также медиана продолжительности жизни у больных с общим состоянием по ECOG 0 баллов была выше, чем у больных с ECOG, равным 1 и 2 баллам (6,8, 5,3 и 3,9 мес. соответственно; *p* < 0,01). Аналогичные закономерности отмечены и при анализе ПЖБП: наиболее высокой она была у больных с местнораспространенными опухолями и лучшим общим состоянием. Медиана концентрации СА19-9 была равна 1313 ед./мл. Повышение СА19-9 служило статистически значимым фактором, предсказывающим низкие показатели ОПЖ и ПЖБП (*p* < 0,001; данные не приводятся).

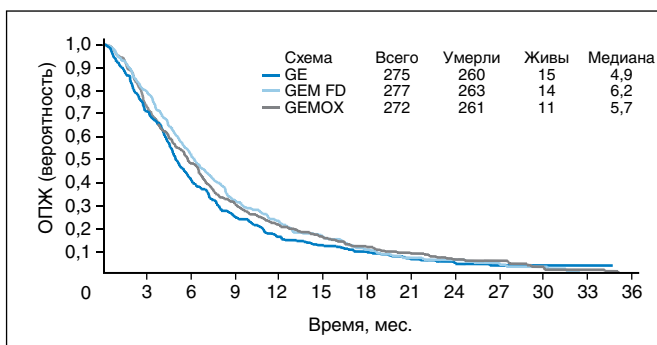


Рис. 2. Общая продолжительность жизни

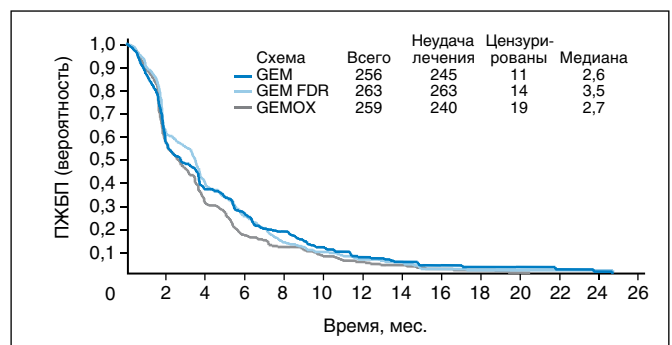


Рис. 3. Продолжительность жизни без прогрессирования

Одномерный анализ не выявил статистически значимых различий в ОПЖ и ПЖБП между двумя экспериментальными группами по сравнению с контрольной (табл. 4). Для подтверждения результатов одномерного анализа после коррекции по прогностически значимым демографическим и клиническим характеристикам были построены многомерные регрессионные модели пропорциональных рисков для ОПЖ и ПЖБП. Модели, скорректированные по ковариатам, не показали статистически значимых различий между сравниваемыми схемами лечения. Статистически значимых взаимодействий, оказывающих влияние на ПЖБП и ОПЖ, между лечением и возрастом, полом или расой также не обнаружено.

Тяжесть симптомов

До начала лечения было заполнено 787 опросников, к 8-й неделе — только 501, а к 16-й неделе — 276. На момент включения в исследование такие симптомы, как общая слабость, потеря аппетита, утомляемость и невозможность выполнять повседневную работу,

выступали на первый план у 85–90 % больных. Боль имела у 81 % пациентов. При этом исходно между группами не выявлялось статистически значимых различий в тяжести боли. Степень утомляемости, снижения аппетита и массы тела не изменялась на протяжении исследования, в то время как тяжесть боли ослабевала.

Фармакокинетика

В группах GEM, GEM FDR и GEMOX площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) составила для концентрации гемцитабина в плазме (медиана ± стандартное отклонение) 4678 ± 2472 ($n = 9$), 9720 ± 2608 ($n = 8$) и $11\,276 \pm 8788$ нг/мл/ч ($n = 6$) соответственно. Различия между схемами GEM vs GEM FDR ($p = 0,0008$) и GEM vs GEMOX ($p = 0,025$) были статистически значимыми. AUC для концентрации дифтордезоксидитрифосфата в мононуклеарных клетках крови в группах GEM, GEM FDR и GEMOX имела следующие значения: $1958,7 \pm 794$ ($n = 8$), 6804 ± 7763 ($n = 8$) и 4501 ± 2113 мкмоль/л со статистически значимыми различиями при сравнении GEM vs GEM FDR ($p = 0,025$) и GEM vs GEMOX ($p = 0,033$). Эти результаты доказывают, что GEM FDR обеспечивает более высокую концентрацию гемцитабина в плазме и более высокое содержание дифтордезоксидитрифосфата в мононуклеарных клетках крови, чем стандартная 30-минутная инфузия гемцитабина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гемцитабин — это единственный цитостатик с доказанной и постоянной активностью при распространенном РПЖ. Tempere et al.⁴ вводили гемцитабин со скоростью 10 мг/м²/мин, чтобы обеспечить максимальное фосфорилирование гемцитабина и усилить включение дифтордезоксидитрифосфата во вновь синтезируемую ДНК и, в конечном итоге, повысить противоопухолевую эффективность. В настоящем рандомизированном исследовании II фазы при использовании схем GEM 2200 мг/м²/30 мин и GEM FDR 1500 мг/м²/150 мин медиана времени до неудачи лечения (основной оцениваемый показатель) составила 1,8 и 2,1 мес. соответственно. Медиана ОПЖ при анализе всех пациентов в группе GEM равнялась 5 мес., GEM FDR — 8 мес. ($p = 0,013$). В исследовании III фазы Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie/ Gruppo italiano per lo studio dei carcinomi dell' apparato digerente, проведенном Louvet et al., комбинацию GEMOX сравнивали со схемой GEM у 313 пациентов с распространенным РПЖ.⁵ Медиана ОПЖ составила 9 и 7,1 мес. соответственно ($p = 0,13$). Однако в этом небольшом исследовании было невозможно установить, связано ли преимущество схемы GEMOX с более медленной инфузией гемцитабина или добавлением оксалиплатина.

Протокол E6201 был разработан как раз для сравнения этих двух перспективных схем со стандартной монотерапией гемцитабином в достаточно крупном клиническом исследовании с использованием такого точного показателя, как продолжительность жизни. Хотя схема GEM FDR обеспечивала наиболее длительную ОПЖ (6,2 мес.), этот результат не отвечал критериям, определяющим преимущества схемы. Преимущество схемы GEMOX перед стандартной GEM менее явное: ОПЖ в группе GEMOX составила 5,7 мес. Наши данные доказывают, что у больных распространенным РПЖ ни GEM FDR, ни GEMOX не приводят к статистически значимому улучшению ОПЖ и ПЖБП по сравнению с GEM (стандартная 30-минутная инфузия гемцитабина).

Продолжительность жизни во всех трех группах была меньше, чем ожидалось, вероятно, ввиду отличий в исходных характеристиках пациентов и ходе исследования. Так, в E6201 пациентов с местнораспространенным РПЖ было меньше (10 %), чем в исследовании Louvet et al. (30 %).

Таблица 4. Одномерный анализ продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни включенных пациентов

Показатель	ПЖБП		ОПЖ	
	Медиа-на, мес.	Лог-ран-говое p	Медиа-на, мес.	Лог-ран-говое p
Все включенные пациенты	2,9	—	5,6	—
Схема ^a				
GEM	2,6	0,09	4,9	0,15
GEM FDR	3,5		6,2	
GEMOX	2,7		5,7	
Возраст, годы				
55–69	2,8	0,65	5,6	0,63
≥ 70	3,0		5,5	
< 55	3,3		5,7	
Пол				
Женщины	2,7	0,40	5,6	0,40
Мужчины	3,3		5,7	
Этническая принадлежность				
Латиноамериканцы	2,6	0,69	6,0	0,80
Нелатиноамериканцы, чернокожие	2,2		4,8	
Нелатиноамериканцы, белые	3,2		5,7	
Другая	2,0		4,3	
Общее состояние по шкале ECOG, баллы				
0	3,6	< 0,01	6,8	< 0,01
1	2,8		5,3	
2	2,1		3,9	
Форма РПЖ				
Местнораспространенный	5,4	< 0,01	9,2	< 0,01
Метастатический	2,7		5,4	
Потеря массы тела в ближайшие 6 мес. до исследования				
< 5%	2,4	0,02	5,3	0,27
От 5 до < 10%	3,4		6,1	
От 10 до < 20%	3,4		5,5	
≥ 20%	2,8		6,0	
Лучевая терапия в анамнезе				
Нет	5,5	0,52	2,9	0,53
Да	6,9		3,1	
Адьювантная химиотерапия в анамнезе				
Нет	5,5	0,10	3,0	0,14
Да	7,3		2,9	
Хирургическое вмешательство в анамнезе				
Нет	5,5	< 0,01	2,8	0,06
Да	7,2		3,4	
ТГВ или эмболия в анамнезе				
Нет	5,8	< 0,01	3,1	0,02
Да	4,5		2,5	
Характеристика очагов				
Оба вида, измеряемые/ неизменяемые	5,3	< 0,01	2,7	0,12
Изменяемые	6,8		3,6	
Неизменяемые	5,4		2,8	

Сокращения: ТГВ — тромбоз глубоких вен.
^a Стратифицированы по параметрам в момент рандомизации.

Это обстоятельство, а также использование лучевой терапии у некоторых больных местнораспространенным раком в исследовании Louvet et al. могли привести к различным результатам лечения по схеме GEMOX. Хотя протокол E6201 разрешал включать больных как с измеряемыми, так и с оцениваемыми опухолями, в 95 % случаев очаги были измеряемыми. Напротив, на момент включения в исследование Tempero et al., посвященное изучению режима GEM FDR, метастатические очаги были измеряемыми лишь у 46 % пациентов. Такое различие, предполагающее более высокую опухолевую массу у больных в исследовании E6201, могло привести к меньшей, чем в исследовании Tempero et al., ОПЖ при лечении по схемам GEM и GEM FDR.

Кроме того, исследования Tempero и E6201 различались по принципам коррекции доз. Так, в E6201 пациенты не получали химиотерапию при нейтропении III степени или тромбоцитопении II степени в середине цикла, тогда как в исследовании Tempero больным с нейтропенией III степени и тромбоцитопенией II степени гемцитабин назначали в сниженных дозах. Таким образом, возможно, пациенты из группы GEM FDR в исследовании Tempero получали более интенсивное лечение, чем больные из аналогичной группы в исследовании E6201. Следует отметить, что у больных, получавших GEM FDR, ОПЖ в исследовании Tempero составила 8 мес., тогда как в E6201 — 6,2 мес.

Медиана продолжительности использования схемы GEMOX в исследовании ECOG оказалась меньше, чем в исследовании GECOR (6 vs 17 нед.). В исследовании E6201 из группы GEMOX исключили 26 % больных вследствие развития токсичности, нежелательных явлений или осложнений, в то время как в исследовании GERCOR по тем же причинам лечение по схеме GEMOX отменили лишь у 10 % больных (С. Louvet, из личной переписки, август 2008 г.). Исследование ECOG 6201 было начато в 2003 г., т. е. до появления оксалиплатина на рынке США (начало 2004 г.). Опасения, связанные с токсичностью этого нового средства, могли заставить некоторых врачей отменять оксалиплатин раньше, чем это делают специалисты с большим опытом применения данного препарата.

Число центров, вовлеченных в исследование E6201 по линии профессионального сотрудничества в системе ECOG и США, превышало 100. Причем результаты небольших исследований на базе отдельных институтов, как правило, не воспроизводятся в крупных клинических исследованиях с привлечением широкого ряда специалистов и больных с самыми разнообразными характеристиками.

Необходимо подчеркнуть несколько важных наблюдений и отметить клиническое значение результатов исследования E6201. Во-первых, наши и другие недавние исследования III фазы не подтвердили многообещающие результаты небольших исследований. Исследования III фазы комбинаций гемцитабина с бевацизумабом (CALGB 80303)¹⁶ и гемцитабина с цетуксимабом (S0205)¹⁷ не воспроизводят данные по эффективности предыдущих исследований.^{18,19} Поэтому для лучшего прогнозирования эффективности новых схем, вероятно, следовало бы разработать иные или более строгие критерии отбора перспективных режимов лечения, а также подбирать другой дизайн исследования. Обращает на себя внимание тот факт, что гемцитабин приносит пользу лишь незначительному числу пациентов. В серии недавних исследований показана корреляция терапевтического ответа на гемцитабин с наличием специфического полиморфизма генов деоксцитидинкиназы, цитидиндеаминазы и/или транспортера гемцитабина.²⁰⁻²² Чтобы заметно улучшить результаты лечения гемцитабином, требуется использовать перечисленные фармакогеномные критерии для отбора па-

циентов, у которых лечение этим препаратом, вероятнее всего, принесет пользу. И наконец, хотя у больных распространенным РПЖ сочетание гемцитабина с эрлотинибом обеспечивает более высокие показатели продолжительности жизни, чем комбинация гемцитабина с плацебо, медиана ОПЖ в группе полихимиотерапии составила лишь 6,4 мес.²³ Поскольку этот результат был статистически значимым, мы надеялись достичь более существенного улучшения продолжительности жизни у наших пациентов.

За 10 лет, прошедших после исследования гемцитабина, выполненного Burris et al.,³ нам не удалось добиться серьезного прогресса в терапии распространенного РПЖ. Генетические исследования последних лет, посвященные РПЖ, свидетельствуют о том, что в каждой опухоли имеется множество генетических аномалий, приводящих, вероятно, к нарушению функции многих путей передачи сигналов.²⁴ Кроме того, имеются указания на активную роль опухолевой стромы при РПЖ.²⁵ Реальный прогресс в лечении РПЖ, скорее всего, будет достигнут за счет координированного применения нескольких препаратов или видов лечения, воздействующих на ключевые пути передачи сигналов в клетке.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «C», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Jordan Berlin, sanofi-aventis (C); Mace L. Rothenberg, sanofi-aventis (C); Howard Hochster, sanofi-aventis (C); Edith Mitchell, sanofi-aventis (C); Daniel Haller, sanofi-aventis (C); Al Bowen Benson III, sanofi-aventis (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Howard Hochster, sanofi-aventis, Eli Lilly & Co; Daniel Haller, sanofi-aventis **Средства на исследование:** Elizabeth Poplin, sanofi-aventis; Mace L. Rothenberg, sanofi-aventis; Howard Hochster, sanofi-aventis, Eli Lilly & Co; Steven Alberts, sanofi-aventis; Peter O'Dwyer, sanofi-aventis, Eli Lilly & Co.; Al Bowen Benson III, sanofi-aventis, Eli Lilly & Co. **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Elizabeth Poplin, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Peter O'Dwyer, Daniel Haller, David Cella, Al Bowen Benson III

Предоставление материалов исследования или больных: Peter O'Dwyer, Daniel Haller

Сбор и обработка данных: Yang Feng, Howard Hochster

Анализ и интерпретация данных: Elizabeth Poplin, Yang Feng, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Peter O'Dwyer, David Cella

Подготовка рукописи: Elizabeth Poplin, Yang Feng, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Daniel Haller, David Cella

Окончательное одобрение рукописи: Elizabeth Poplin, Yang Feng, Jordan Berlin, Mace L. Rothenberg, Howard Hochster, Edith Mitchell, Steven Alberts, Peter O'Dwyer, Daniel Haller, Paul Catalano, David Cella, Al Bowen Benson III

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society: Facts and Figures 2008. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2008
2. Parkin M, Bray FJ, Ferlay J, et al: Global Cancer Statistics 2002. CA: Cancer J for Clinicians 55:74-108, 2005
3. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 15:2403-2413, 1997
4. Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, et al: Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 21:3402-3408, 2003
5. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al: Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 23:3509-3516, 2005
6. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92:205-216, 2000
7. Yount S, Cella D, Webster K, et al: Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: The FACT Hepatobiliary Symptom Index. J Pain Symptom Management 24:32-44 S, 2002
8. Blackstock AW, Lightfoot H, Case LD, et al: Tumor uptake and elimination of 21,21-deoxycytidine (gemcitabine) after deoxycytidine kinase gene transfer: Correlation with in vivo tumor response. Clin Cancer Res 7:3263-3268, 2001
9. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al: Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. J Clin Oncol 18:2780-2787, 2000
10. Mann HB, Whitney DR: On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Annals of Mathematical Statistics 18:50-60, 1947
11. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. American Statistical Association 53:457-481, 1958
12. Cox DR: Regression models and life tables. Journal Royal Statistical Society B 34:187-220, 1972
13. Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 50:163-170, 1966
14. Fisher RA: Statistical Methods for Research Workers (ed 11). New York, NY, Hafner Publishing Company, 1950, pp 107
15. Walpole RE, Meyers RH: Probability and Statistics for Engineers and Scientists (ed 2). New York, NY, MacMillan, 1978
16. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al: A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). J Clin Oncol 25:199s, 2007 (suppl; abstr 4508)
17. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C et al: Phase III study of gemcitabine (G) plus cetuximab (C) versus gemcitabine in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (Pca): SWOG S0205 study. J Clin Oncol 25:199s, 2007 (suppl; abstr LBA4509)
18. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al: Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II trial. J Clin Oncol 22:2610-2616, 2004
19. Kindler HL, Friberg G, Singh D, et al: Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 23:8033-8040, 2005
20. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V, et al: Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreatic cancer patients treated with gemcitabine. Cancer Res 66:3928-3935, 2006
21. Ueno H, Kiyosawa K, Kaniwa N: Pharmacogenomics of gemcitabine: Can genetics lead to tailor made therapy? Br J Cancer 97:145-151, 2007
22. Javle MM, Okazaki T, Evans DB, et al: Polymorphisms of genes involved in gemcitabine metabolism correlate with prognosis in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. J Clin Oncol 26:213s, 2008 (suppl; abstr 4501)
23. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25:1960-1966, 2007
24. Jones S, Zhang X, Williams Parsons D, et al: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 321:1801-1806, 2008
25. Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, et al: Stromal biology of pancreatic cancer. J Cellular Biochemistry 101:887-907, 2008



Метформин и полная патоморфологическая регрессия рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии у больных сахарным диабетом

Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Cornelia Liedtke, Chad M. Barnett, Limin Hsu, Mien-Chie Hung, Gabriel N. Hortobagyi, Ana M. Gonzalez-Angulo

Departments of Breast Medical Oncology, Biochemistry and Molecular Biology, Quantitative Sciences, Surgical Oncology, Pharmacy, Molecular and Cellular Oncology, and Systems Biology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; and the Department of Gynecology and Obstetrics, University of Muenster, Muenster, Germany.

Получено 25 августа 2008 г.; одобрено 27 января 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 1 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано the Nellie B. Connally Breast Cancer Research Fund; ASCO Breast Cancer Research Foundation Young Investigator Award, American Association for Cancer Research—Amgen Fellowship in Clinical/Translational Cancer Research, и Barbara Rattay Scholar Award (S.J.); Deutsche Forschungsgemeinschaft (C.L.); и частично грантом № 1K23CA121994-01 от ASCO Career Development Award и National Cancer Institute (A.M.G.A.).

Частично доложено на 44-й ежегодной встрече the American Society of Clinical Oncology, 30 мая — 3 июня 2008 г., Чикаго, США.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

По поводу репринтов просьба обращаться к Ana M. Gonzalez-Angulo, MD, Department of Breast Medical Oncology, Unit 1354, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030-4009; e-mail: agonzalez@mdanderson.org.

Благодарности включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) благодарности не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2720-3297/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.19.6410

РЕФЕРАТ

Цель

Популяционные исследования предполагают, что применение метформина у больных сахарным диабетом (СД) снижает заболеваемость злокачественными опухолями и смертность. Метформин тормозит рост опухолевых клеток *in vitro* и опухолей *in vivo*. Однако клинических данных в пользу этого наблюдения мало. Наша цель заключалась в том, чтобы установить, действительно ли метформин влияет на частоту полной патоморфологической регрессии (пПР) рака молочной железы у больных СД, получающих неoadъювантную химиотерапию.

Характеристика больных и методы исследования

Выделено 2529 больных, которые получали неoadъювантную химиотерапию по поводу раннего рака молочной железы за период с 1990 по 2007 г. Пациентов разделили на группы: 68 — пациентки с СД, принимавшие метформин, 87 — не принимавшие метформин и 2374 — женщины без СД. Частоту пПР в группах сравнивали с помощью критерия χ^2 для проверки независимости переменных, а также проводили попарное сравнение методом биномиальной оценки соотношений. Факторы, предсказывающие пПР, оценивали с помощью моделирования методом многомерной логистической регрессии.

Результаты

Частота пПР в группе метформина составила 24%, в группе, не применявшей метформин, — 8% и в группе больных без СД — 16% ($p = 0,02$). Попарное сравнение групп пациенток с СД, получавших и не получавших метформин ($p = 0,007$), а также группы, не применявшей этот препарат, и группы женщин без СД ($p = 0,04$) выявило статистически значимые различия. Различия же в частоте пПР между группой метформина и группой без СД соответствовали определенной тенденции, но статистической значимости не достигали ($p = 0,10$). После коррекции по наличию СД, индексу массы тела, возрасту, стадии, степени злокачественности, статусу рецепторов и неoadъювантному применению таксанов применение метформина оказалось независимым фактором, предсказывающим частоту пПР (отношение шансов 2,95; $p = 0,04$).

Заключение

У женщин с СД и раком молочной железы, получавших метформин и неoadъювантную химиотерапию, частота пПР была выше, чем у больных СД, не применявших метформин. Целесообразны дополнительные исследования метформина в качестве противоопухолевого средства.

J Clin Oncol 27:3297-3302. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы — вторая по частоте причина смертности от онкологических заболеваний у женщин, обуславливающая около 40 000 летальных исходов ежегодно. В большинстве случаев смерть наступает от отдаленных метастазов после потенциально радикального комплексного лечения (хирургическое и системное медикаментозное лечение и, по показаниям, лучевая терапия). Таким образом, имеется острая необходимость в усовершенствованных методах профилактики отдаленного метастазирования.

Неoadъювантная химиотерапия — стандартный метод лечения местнораспространенного (неоперабельного) рака молочной же-

лезы. Кроме того, при раннем операбельном раке этот метод применяется вместо адъювантной химиотерапии, что позволяет сохранить молочную железу. Еще одно немаловажное преимущество неoadъювантной химиотерапии заключается в возможности оценить чувствительность опухоли к системной терапии. Полная патоморфологическая регрессия (пПР), под которой понимают отсутствие опухоли в операционном материале, — надежный предсказывающий фактор в отношении долгосрочной выживаемости. Напротив, наличие остаточной опухоли коррелирует со снижением безрецидивной выживаемости.^{1,2}

Сахарным диабетом (СД) страдает 7–8% населения, причем число новых случаев и распространенность этой болезни продолжают

быстро нарастать. Влияние СД на течение рака молочной железы носит сложный характер, и недавно оно стало предметом тщательного изучения.^{3,4} Во многих, но не во всех исследованиях установлено, что СД служит фактором риска рака молочной железы (см. обзор Larsson et al.⁵); кроме того, предполагается, что результаты лечения рака молочной железы у женщин с СД хуже, чем у пациенток без СД.⁶⁻⁸ Ожирение, которое сопровождает СД типа 2, само по себе — фактор риска рака молочной железы⁹ и, возможно, фактор, указывающий на неблагоприятный прогноз.^{10,11} Не исключено, что общий фактор, связывающий СД, ожирение и метаболические нарушения с раком, — это резистентность к инсулину и, в итоге, гиперинсулинемия, возникающая при этих состояниях.^{3,12-14} Инсулин может способствовать канцерогенезу прямо, влияя на эпителиальные ткани, или косвенно, воздействуя на уровне других молекул-модуляторов, таких как инсулиноподобные факторы роста, половые гормоны и адипокины.^{3,13-16}

Метформин — широко применяемый препарат для приема внутрь, который назначают при СД типа 2 как средство первой линии. Демографические исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с СД метформин снижает заболеваемость злокачественными опухолями и летальность от них.^{17,18} Кроме того, обнаружено, что препарат тормозит рост опухолевых клеток, в т. ч. рака молочной железы, *in vitro*¹⁹⁻²² и опухолей *in vivo*.²¹⁻²⁴ Мы выдвинули гипотезу о том, что антипролиферативное действие метформина может усиливать эффективность неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы у женщин с СД. Для проверки этой гипотезы мы провели ретроспективное когортное исследование.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Проведен поиск в базе данных Breast Cancer Management System, относящейся к M. D. Anderson Cancer Center Университета Техаса. Найдено 3412 больных инвазивным раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию с января 1984 г. по май 2007 г. Из них СД страдала 291 женщина. Критерии исключения были следующими: СД, выявленный после неoadъювантной химиотерапии; диабет беременных, разрешившийся самостоятельно; мужской пол; неизвестный статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР соответственно); неизвестный статус рецептора фактора роста эпидермиса-2 (HER-2); неполная история болезни (включая записи о медикаментозной терапии); больше 9 мес. от начала неoadъювантной химиотерапии до операции и одновременное наличие второй злокачественной опухоли. Проведен анализ медикаментозного лечения больных и аптечные записи, чтобы разделить пациенток с СД на тех, кто принимал и не принимал метформин во время неoadъювантной химиотерапии. Учитывалось также применение других сахаропонижающих средств (инсулин, тиазолидиндионы и т. д.). Окончательная выборка включила 68 женщин с СД, принимавших метформин во время неoadъювантной химиотерапии (группа метформина), 87 пациенток с СД, не принимавших метформин во время неoadъювантной химиотерапии (группа, не принимавшая метформин), и 2374 женщин, не страдавших СД (группа без СД). Ретроспективное изучение историй болезни в рамках данного исследования одобрено этическим комитетом учреждения.

Патоморфологическое исследование

Весь морфологический материал повторно изучен специально назначенными для этой цели патоморфологами из M. D. Anderson Cancer Center, специализирующимися в области рака молочной железы. Как описано ранее, определяли гистологический тип опухоли, степень злокачественности и результаты иммуногистохимического (ИГХ) анализа на ЭР, ПР и HER-2.²⁵ Диагноз инвазивного рака молочной железы верифицировали с помощью пункционной биопсии. Клиническую стадию устанавливали по 6-му изданию Cancer Staging Manual, вы-

пущенному American Joint Committee on Cancer. Гистологический тип каждой опухоли определяли по классификации ВОЗ, степень злокачественности — по модифицированной классификации морфологии ядер Блэка. ИГХ-исследование на ЭР и ПР проводили стандартным методом с использованием моноклональных антител. Положительным результатом считали окрашивание минимум 10 % ядер. До 1993 г. для определения состояния ЭР и/или ПР применяли метод связывания лигандов на угольной пыли, покрытой декстраном. Статус HER-2 оценивали ИГХ-методом или с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ*. HER-2-положительными опухолями считали новообразования с результатом 3+ ИГХ-исследования и/или амплификацией гена по данным флюоресцентной гибридизации *in situ*. пПР определяли как отсутствие признаков инвазивной опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах на момент операции.

Лечение

Все пациентки получили 3–6 циклов по одной из антрациклин-содержащих схем: фторурацил, доксорубин и циклофосфамид; доксорубин и циклофосфамид; фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид. Дополнительную химиотерапию таксанами (паклитаксел или доцетаксел) в течение 3 мес. получило 1909 (75,5 %) больных. По окончании неoadъювантной химиотерапии выполняли радикальную операцию. Показания к сохранению молочной железы определяли с помощью мультидисциплинарного подхода. У всех женщин оценивали степень поражения подмышечных лимфоузлов по результатам лимфаденэктомии или биопсии сторожевого лимфоузла. Лучевую терапию назначали при органосохраняющих операциях, местнораспространенной опухоли, размере первичной опухоли более 5 см до лечения и поражении 4 подмышечных лимфоузлов и более. Адъювантную гормональную терапию проводили в соответствии с общепринятыми стандартами.

Статистический анализ

Исходные характеристики больных были сведены в таблицу; для оценки различий этих характеристик между группами (принимавшие vs не принимавшие метформин vs не страдавшие СД) применяли критерий χ^2 для проверки независимости переменных. Для оценки соотношения между метформином и пПР использовано моделирование методом многомерной логистической регрессии после коррекции по факторам, влияющим на пПР, и возможным мешающим факторам, связанным с СД и ожирением (сахарный диабет [есть vs нет], возраст, клиническая стадия, степень злокачественности опухоли, статус рецепторов, применение таксанов и наличие или отсутствие ожирения). Для выявления различий провели попарное сравнение доли больных с пПР в трех группах с использованием биномиального критерия для соотношений. При разведочном анализе безрецидивной и общей выживаемости (БРВ и ОВ соответственно) для каждой пациентки рассчитано время (месяцы) с момента выявления опухоли до наступления события или цензурирования. Выживаемость цензурировали по дате последнего визита в период наблюдения, если никаких событий за этот период отмечено не было. Вероятность 3-летней выживаемости и соответствующие доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали непараметрически методом Каплана—Мейера («продукт-лимит» метод). Кривые выживаемости в каждой группе сравнивали с помощью лог-рангового критерия. Для моделирования выживаемости как функции использования метформина применяли многомерную модель пропорциональных рисков Кокса с коррекцией по различным мешающим факторам. Все статистические анализы проводили с помощью программного пакета Stata 10 (StataCorp, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики больных

Рак молочной железы был диагностирован за период между сентябрем 1990 г. и маем 2007 г. Демографические и клинические характеристики пациенток представле-

ны в табл. 1. Медиана возраста составила 49 лет (диапазон 21–87 лет). Пациентки с СД были старше женщин без СД, и, соответственно, в первой группе доля женщин в постменопаузе была больше. Согласно индексу массы тела (ИМТ) у пациенток с СД чаще отмечали избыточную массу тела и ожирение. Межгрупповые различия других прогностических показателей не достигали статистической значимости (см. табл. 1). Тяжесть СД, которую оценивали по уровню гемоглобина А1с, между двумя группами с СД не отличалась. У больных СД также оценивалось применение других сахаропонижающих средств, поскольку имеются данные о том, что эти средства, включая инсулин, который уже обсуждался выше, и тиазолидиндионы,²⁶ могут влиять на канцерогенез. Потребность в инсулине у принимавших метформин была ниже, чем у не получавших его (16 vs 33 %; $p = 0,02$), а применение тиазолидиндионов в обеих группах было примерно одинаковым ($p = 0,36$). Наконец, таксаны в качестве неoadъювантной терапии в группах больных СД исполь-

зовались чаще (87 % в группе метформина и 84 % в группе, не принимавшей его), чем в группе без СД (75 %; $p = 0,01$).

Метформин и частота пПР

Частота пПР в группе метформина была статистически значимо больше (24 %; 95% ДИ 13–34 %), чем в группе, не применявшей метформин (8 %; 95% ДИ 2,3–14 %), и в группе без СД (16 %; 95% ДИ 15–18 %; $p = 0,02$) (рис. 1). Попарное сравнение показало статистически значимые различия между группой метформина и группой, не применявшей его ($p = 0,007$), а также между группой, не применявшей метформин, и группой без СД ($p = 0,04$). Между последними двумя группами выявлены различия, которые, однако, не достигали статистической значимости ($p = 0,10$). Чтобы выяснить, не обусловлена ли различная частота пПР разницей в суммарной дозе противоопухолевых средств, мы рассчитали процентную долю запланированных циклов химиотерапии, проведенных в группе метформина, и группе, не применяв-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в изучаемых группах

Показатель	Группа метформина ^а		Группа, не применявшая метформин ^а		Группа без СД ^а		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст на момент выявления опухоли, годы							< 0,001
Медиана	57,5		57		49		
Диапазон	41–75		34–87		21–83		
< 50	15/68	22	20/87	23	1263/2374	53	
≥ 50	53/68	78	67/87	77	1111/2374	47	
Менопауза на момент выявления опухоли							< 0,001
Пременопауза	15/68	22	14/87	16	1169/2363	49	
Постменопауза	53/68	78	73/87	84	1194/2363	51	
Уровень гемоглобина А1с ^б							0,52
Медиана	7,3		7,8		—		
Диапазон	5,1–13,7		5,4–12,7		—		
ИМТ							0,001
Медиана	33,8		32,8		26,9		
Диапазон	22,5–61,7		15,9–57,9		16,3–66,0		
Категория							
Норма/сниженный, ≤ 25	4/68	6	12/85	14	841/2283	37	
Избыточный, от 25 до < 30	16/68	24	24/85	28	724/2283	32	
Ожирение, ≥ 30	48/68	71	49/85	58	718/2283	31	
Клиническая стадия							0,18
I	0/68	0	1/87	1	116/2363	5	
II	38/68	56	49/87	56	1309/2363	55	
III	30/68	44	37/87	43	937/2363	40	
Степень злокачественности по морфологии ядер							0,28
I	4/66	6	0/86	0	77/2314	3	
II	23/66	35	28/86	33	728/2314	31	
III	39/66	59	58/86	67	1509/2314	65	
Статус ЭР и ПР							0,36
Оба типа отрицательны	30/68	44	31/87	36	848/2374	36	
Один тип положителен	38/68	56	56/87	64	1526/2374	64	
Статус HER-2							0,23
Отрицательный	47/68	69	69/85	81	1760/2334	75	
Положительный	21/68	31	16/85	19	574/2334	25	
Инвазия в лимфатические сосуды							0,80
Нет	48/67	72	55/82	67	1548/2282	68	
Есть	19/67	28	27/82	33	732/2282	32	
Применение инсулина							0,02
Нет	57/68	84	58/87	67	—	—	
Да	11/68	16	29/87	33	—	—	
Применение тиазолидиндионов							0,36
Нет	48/68	71	67/87	77	—	—	
Да	20/68	29	20/87	23	—	—	
Применение таксанов							0,01
Нет	9/68	13	14/87	16	597/2374	25	
Да	59/68	87	73/87	84	1777/2374	75	

^а Из-за округления показателей сумма может отличаться от 100 %.

^б По имеющимся данным о 29 больных в группе метформина и 34 больных в группе, не применявшей метформин.

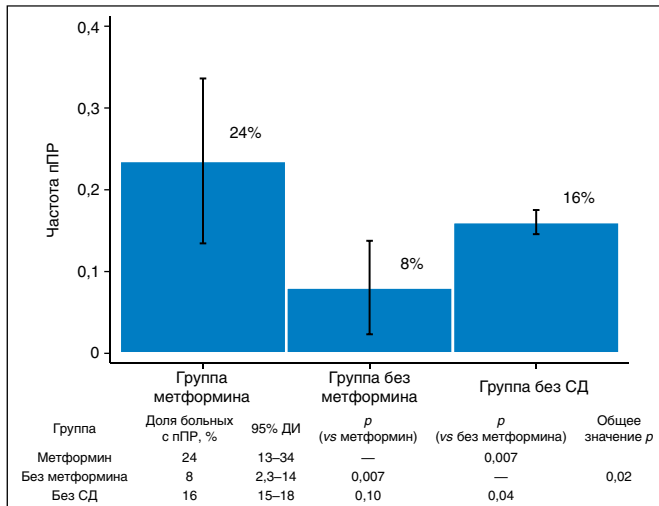


Рис. 1. Доля пациенток с полной патоморфологической регрессией (пПР) в изучаемых группах. Сравнение частоты (диаграмма) пПР и попарное статистическое сравнение частоты пПР в изучаемых группах

шей его. Различие не достигло статистической значимости; в обеих группах проведено примерно 90 % запланированных циклов неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,72$). Кроме того, в обеих группах среднее число циклов на одну пациентку составило примерно 7.

Для моделирования факторов, предсказывающих пПР, использовали метод многомерной логистической регрессии (табл. 2). После коррекции по наличию СД (да vs нет), ИМТ, возрасту, стадии, степени злокачественности, статусу ЭР, ПР и HER-2, а также неoadъювантному применению таксанов использование метформина в ходе неoadъювантной химиотерапии оказалось независимым фактором, предсказывающим пПР (отношение шансов 2,95; 95% ДИ 1,07–8,17; $p = 0,04$). Известные предсказательные факторы пПР, такие как более ранняя стадия, более высокая степень злокачественности, ЭР-отрицательный и HER-2-положительный статус, а также применение таксанов в неoadъювантной химиотерапии,²⁵ в данном анализе тоже оказались значимыми. В отношении ожирения как предсказательного фактора пПР, выявлены статистически значимые различия при сравнении больных с избыточной массой тела и массой, не превышающей норму, но не при сравнении пациенток с ожирением и массой тела, не превышающей норму (см. табл. 2).

Поскольку частота применения инсулина больными СД, получавшими и не получавшими метформин, различалась (16 vs 33 %), мы провели разведочный анализ влияния инсулина на пПР в этих группах. В группе метформина часто-

та пПР у пациенток, применявших и не применявших инсулин, не отличилась (27 vs 23 %; $p = 0,75$). Однако в группе не получавших метформин частота пПР статистически значимо различалась в зависимости от того, вводился ли инсулин пациентке или нет (0 vs 12 %; $p = 0,05$).

Расчетная выживаемость

При медиане периода наблюдения 37 мес. (диапазон 0,6–167,3 мес.) проведен разведочный анализ БРВ и ОВ с помощью метода Каплана—Мейера. Зарегистрировано 208 рецидивов и 500 смертей. Расчетная 3-летняя БРВ составила 76 (95% ДИ 70–86 %), 66 (95% ДИ 52–76 %) и 73 % (95% ДИ 71–75 %) в группах метформина, не применявших метформин, и пациенток без СД соответственно, при этом статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,66$). Расчетная 3-летняя ОВ составила 81 (95% ДИ 65–90 %), 78 (95% ДИ 65–86 %) и 86 % (95% ДИ 84–87 %) в группах, получавших и не получавших метформин, а также больных без СД соответственно, при этом различия достигали статистической значимости ($p = 0,02$). Для анализа факторов, предсказывающих БРВ и ОВ, использовали модель пропорциональных рисков Кокса. После коррекции по наличию СД, ИМТ, возрасту, стадии, степени злокачественности, статусу ЭР и ПР и применению таксанов в неoadъювантной химиотерапии метформин не проявил себя как независимый фактор, предсказывающий БРВ или ОВ (данные не приводятся).

ОБСУЖДЕНИЕ

Главная находка нашего исследования заключается в том, что у больных раком молочной железы с сопутствующим СД, получавших неoadъювантную химиотерапию и метформин, частота пПР оказалась выше, чем у женщин с СД, не принимавших метформин (24 vs 8 %; $p = 0,007$; см. рис. 1). Этот результат нельзя объяснить различиями в суммарных дозах противоопухолевых препаратов, т. к. в обеих группах пациенток с СД этот показатель был одинаковым. Многомерное моделирование выявило, что применение метформина оказалось независимым фактором, предсказывающим пПР (отношение шансов 2,95; 95% ДИ 1,07–8,17; $p = 0,04$) после коррекции по наличию СД, ИМТ, возрасту, стадии, степени злокачественности, статусу ЭР, ПР и HER-2, а также применению таксанов в неoadъювантной химиотерапии (см. табл. 2). Эти результаты не противоречат известным данным о том, что применение при СД метформина снижает заболеваемость раком и смертность от него.^{17,18} Эти результаты согласуются также с известной способностью метформина замедлять пролиферацию линий опухолевых клеток^{19–22} и опухолей у экспериментальных животных.^{21–24}

Механизм антипролиферативного действия метформина является предметом текущих исследований. СД типа 2 сопровождается ожирением и метаболическими нарушениями. Больные СД типа 2 резистентны к инсулину, и у них отмечается гиперинсулинемия.²⁷ Имеются данные о том, что в канцерогенезе участвуют повышенный уровень инсулина и сопутствующие отклонения уровня инсулиноподобных факторов роста, половых гормонов и адипокинов.^{3,13–16} Метформин отчасти снижает гиперинсулинемию и, возможно, оказывает антипролиферативное действие за счет этого механизма. В клинических исследованиях повышенный уровень инсулина коррелировал с более неблагоприятным исходом у больных раком молочной железы.^{28–30} Показано, что у женщин с гиперинсулинемией и ранним раком молочной железы, не страдающих СД, метформин снижал уровень инсулина на 22 %.³¹ Возможно, этот эффект проявился в на-

Таблица 2. Моделирование патоморфологической полной регрессии методом многомерной логистической регрессии

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
СД, есть vs нет	0,44	0,20–1,00	0,05
Возраст, ≥ 50 vs < 50 лет	0,89	0,70–1,14	0,36
Применение метформина, да vs нет	2,95	1,07–8,17	0,04
Клиническая стадия, III vs I и II	0,60	0,47–0,77	< 0,001
Степень злокачественности опухоли, III vs I и II	2,66	1,89–3,73	< 0,001
Статус рецепторов гормонов, ЭР(+) и/или ПР(+) vs оба типа отрицательны	0,34	0,26–0,44	< 0,001
Статус HER-2, положительные vs отрицательные	2,38	1,86–3,05	< 0,001
Применение таксанов в неoadъювантной химиотерапии, да vs нет	2,30	1,65–3,20	< 0,001
ИМТ			
Избыточный vs норма/сниженный	0,77	0,56–1,04	0,09
Ожирение vs норма/сниженный	1,16	0,88–1,55	0,299

Сокращения: ОШ — отношение шансов.

шей группе с СД, состоявшей преимущественно из пациенток с избыточной массой тела или ожирением, у которых уровень инсулина должен быть повышен (см. табл. 1).

В этом аспекте недавно получены доказательства в пользу эффективности нефармакологических методов снижения инсулинорезистентности и, возможно, их влияния на исход рака молочной железы. Например, у женщин, рандомизированных в группу, в которой на протяжении 16 нед. назначали упражнения, направленные на укрепление мышц и повышение выносливости, уменьшились инсулинемия натощак и инсулинорезистентность.³² О влиянии этого метода на рак молочной железы не сообщалось. В исследовании по диетотерапии в группе женщин с опухолями, не содержащими рецепторы гормонов, снижение потребления жира и массы тела коррелировало с меньшей долгосрочной смертностью по сравнению с контрольной группой (7,5 vs 18,1 %).^{33,34} Анализ уровня инсулина не опубликован, но этот результат согласуется с тем, что при ЭР- и ПР-отрицательных опухолях важное значение имеют не эстрогены, а такие факторы, как инсулин. Однако в некоторых исследованиях у женщин с излеченным раком молочной железы связи между упражнениями и изменениями инсулинемии не выявлено.^{35,36}

Примечательно, что в нашем исследовании в группе женщин с СД, не получавших метформин, частота пПР была ниже по сравнению с группой без СД (8 vs 16 %; $p = 0,04$). Частота пПР 16 % в группе без СД согласуется с другими исследованиями неoadъювантной химиотерапии на основе таксанов у больных раком молочной железы.^{1,2,25} Меньшая частота в группе, не применявшей метформин, предполагает, что чувствительность опухолей к неoadъювантной химиотерапии могут снижать другие факторы, характерные для этой группы. Более высокая частота пПР в группе метформина по сравнению с группой, не применявшей этот препарат, предполагает, что метформин, возможно, нейтрализует эти факторы.

Мы проверили, может ли введение экзогенного инсулина, гипотетически способствующего канцерогенезу и отличающегося в группах применявших и не применявших метформин (16 vs 33 %), влиять на различия в частоте пПР в этих двух группах. В группе метформина различия в частоте пПР не выявлено (27 % при введении инсулина vs 23 % в его отсутствие; $p = 0,75$). Однако в группе, не применявшей метформин, введение инсулина сопровождалось статистически значимым снижением пПР (0 % при введении инсулина vs 12 % в его отсутствие; $p = 0,05$). Эти результаты предполагают, что отчасти различие частоты пПР между группами пациенток, принимавших и не принимавших метформин (а также между группой, не применявшей метформин, и группой без СД), возможно, объясняется введением инсулина. Однако введение инсулина — это лишь один из факторов, т. к. у больных, не получавших инсулин, метформин также оказался полезным (частота пПР повысилась с 12 до 23 %).

Метформин активирует реакции с участием АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) по механизму, зависящему от расположенной дальше по пути передачи сигнала киназы LKB1. В результате в гепатоцитах тормозится глюконеогенез — механизм, составляющий основу способности метформина снижать уровень глюкозы и инсулина в крови.³⁷ При недостатке энергии и других стрессовых условиях АМРК фосфорилирует ряд молекул, тормозящих рост и деление клеток, включая компоненты мишени рапамицина млекопитающих, которая способствует пролиферации.³⁸⁻⁴⁰ Может ли явное противоопухолевое действие метформина быть опосредовано эндогенным инсулином или инсулиноподобными факторами роста, АМРК, мишенью рапамици-

на млекопитающих или другими факторами — этот вопрос только предстоит изучить.

Разведочный анализ выживаемости, проведенный в период наблюдения с медианой 37 мес., не выявил статистически значимых различий 3-летней БРВ между тремя группами ($p = 0,66$). Однако в отношении 3-летней ОВ различия обнаружены: у пациенток с СД этот показатель был хуже, чем у женщин без СД ($p = 0,02$). Приведенные данные согласуются с известными фактами о более низкой выживаемости при сочетании рака молочной железы и СД.⁶⁻⁸ Кроме того, хотя частота пПР в группе метформина оказалась в 3 раза выше, чем в группе, не получавшей метформин, статистически значимые различия БРВ и ОВ между этими группами отсутствовали. Это можно объяснить тем, что существенные различия пПР могут слабо сказываться на БРВ и ОВ, поскольку число больных с пПР часто недостаточно велико, чтобы изменить выживаемость в группе в целом. Например, в исследовании по неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27 различий БРВ и ОВ не выявлено, несмотря на то что частота пПР в группе, получавшей таксаны, была вдвое выше (26 %), чем в группе, не получавшей препараты этой группы (13 %).¹ В то же время у больных с пПР в указанном исследовании отмечалось статистически значимое увеличение БРВ и ОВ по сравнению с пациентами без пПР.¹ Аналогичные результаты ряда других исследований подтверждают, что пПР положительно коррелирует с БРВ и ОВ, что делает пПР фактором, косвенно отражающим выживаемость после неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы.^{2,41}

Насколько нам известно, наше исследование стало первым, в котором получены клинические доказательства эффективности метформина в качестве противоопухолевого средства при раке молочной железы. В исследовании использована самая обширная база данных по неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы, хотя число больных СД было небольшим из-за относительно низкой распространенности этой патологии. Не исключено, что изученные в исследовании группы отличаются по нескольким факторам, что могло повлечь систематические ошибки при оценке результатов лечения. К этим факторам относятся недостаточно надежная информация о СД (большинство больных сами заявили о своем заболевании и самостоятельно принимали сахаропонижающие средства) и контроле гипергликемии (имеющиеся данные об уровне гемоглобина A1c указывают на отсутствие различий по контролю гликемии). Ряд пациенток исключен из-за неполноты историй болезни и другой медицинской документации. Кроме того, неизвестны причины, по которым некоторые больные принимали конкретные сахаропонижающие средства (например, метформин, а не инсулин). Наконец, и это касается всех ретроспективных исследований, нельзя полностью исключить, что в изучаемых группах имелись неустановленные мешающие факторы, распределенные неслучайным образом.

Итак, главной находкой настоящего исследования стало обнаружение корреляции между применением метформина и большей частотой пПР у лиц с СД, получавших неoadъювантную химиотерапию. Этот факт создает основание для выработки ряда гипотез и согласуется с идеей о том, что у больных раком молочной железы метформин может оказывать противоопухолевое действие. Накапливающиеся данные доклинических исследований указывают на то, что упомянутая выше идея заслуживает проверки проспективным методом. Мы проводим дополнительные клинические и лабораторные исследования, чтобы оценить потенциал этого

интересного и широко применяемого сахаропонижающего средства в качестве противоопухолевого препарата.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Нет **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Gabriel N. Hortobagyi, Novartis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ЛИТЕРАТУРА

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al: Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785, 2008
2. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ: Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005002, 2007
3. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, et al: Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 6:103-111, 2005
4. Xue F, Michels KB: Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: A review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 86:s823-s835, 2007
5. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121:856-862, 2007
6. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 285:885-892, 2001
7. Verlatto G, Zoppini G, Bonora E, et al: Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 26:1047-1051, 2003
8. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al: Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 159:1160-1167, 2004
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al: Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569-578, 2008
10. Carmichael AR: Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 7:333-340, 2006
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625-1638, 2003
12. Goodwin PJ: Insulin in the adjuvant breast cancer setting: A novel therapeutic target for lifestyle and pharmacologic interventions? *J Clin Oncol* 26:833-834, 2008
13. Calle EE, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579-591, 2004
14. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A: Obesity and cancer risk: The role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17:328-336, 2006
15. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE: Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 4:505-518, 2004

16. Yee D: Targeting insulin-like growth factor pathways. *Br J Cancer* 94:465-468, 2006

17. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330:1304-1305, 2005

18. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al: Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 29:254-258, 2006

19. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al: Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 66:10269-10273, 2006

20. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al: Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 67:10804-10812, 2007

21. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, et al: The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene* 27:3576-3586, 2008

22. Buzzati M, Jones RG, Amaravadi RK, et al: Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res* 67:6745-6752, 2007

23. Huang X, Wullschlegler S, Shpiro N, et al: Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochem J* 412:211-221, 2008

24. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, et al: Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol* 40:685-693, 2005

25. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24:1037-1044, 2006

26. Galli A, Mello T, Ceni E, et al: The potential of antidiabetic thiazolidinediones for anticancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 15:1039-1049, 2006

27. Muoio DM, Newgard CB: Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:193-205, 2008

28. Pollak MN, Chapman JW, Shepherd L, et al: Insulin resistance, estimated by serum C-peptide level, is associated with reduced event-free survival for postmenopausal women in NCIC CTG MA.14 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 24:9s, 2006 (suppl; abstr 524)

29. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al: Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: Results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 20:42-51, 2002

Концепция и дизайн: Sao Jiralerspong, Ana M. Gonzalez-Angulo

Финансовая поддержка: Gabriel N. Hortobagyi, Ana M. Gonzalez-Angulo

Предоставление материалов исследования или больных: Ana M. Gonzalez-Angulo

Сбор и обработка данных: Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Limin Hsu, Ana M. Gonzalez-Angulo

Анализ и интерпретация данных: Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Cornelia Liedtke, Chad M. Barnett, Mien-Chie Hung, Ana M. Gonzalez-Angulo

Подготовка рукописи: Sao Jiralerspong, Gabriel N. Hortobagyi, Ana M. Gonzalez-Angulo

Окончательное одобрение рукописи: Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Cornelia Liedtke, Chad M. Barnett, Limin Hsu, Mien-Chie Hung, Gabriel N. Hortobagyi, Ana M. Gonzalez-Angulo

30. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, et al: Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 119:236-238, 2006

31. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, et al: Metformin lowers fasting insulin levels in nondiabetic hyperinsulinemic early stage breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 100:S109, 2006

32. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, et al: Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 26:907-912, 2008

33. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al: Dietary fat reduction and breast cancer outcome: Interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1767-1776, 2006

34. Chlebowski RT, Blackburn GL, Hoy MK, et al: Survival analyses from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome. *J Clin Oncol* 26:12s, 2008 (suppl; abstr 522)

35. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al: Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:721-727, 2003

36. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, et al: Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1672-1680, 2005

37. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 310:1642-1646, 2005

38. Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, et al: Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes Dev* 18:1533-1538, 2004

39. Inoki K, Zhu T, Guan KL: TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 115:577-590, 2003

40. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, et al: The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 6:91-99, 2004

41. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al: Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26:814-819, 2008

Минимальные признаки диссеминации при Т-клеточной лимфобластной лимфоме детского возраста: доклад детской онкологической группы

Elaine Coustan-Smith, John T. Sandlund, Sherrie L. Perkins, Helen Chen, Myron Chang, Minnie Abromowitch, Dario Campana

РЕФЕРАТ

Цель

Диссеминация Т-клеточной лимфобластной лимфомы (Т-ЛЛ) с поражением костного мозга (КМ) на момент постановки диагноза наблюдается приблизительно у 15% детей. Не существует ясности в вопросе о наличии субмикроскопических системных поражений у остальных пациентов, а также о том, какова их клиническая значимость.

Характеристика больных и методы исследования

Мы исследовали методом проточной цитометрии образцы КМ и крови, взятые у 99 детей в момент постановки диагноза, а также у 42 больных в период лечения. Чувствительность метода составляла 1 клетку Т-ЛЛ на 10 000 нормальных клеток.

Результаты

В 71 (71,1%) из 99 образцов КМ, полученных во время постановки диагноза, содержание клеток Т-ЛЛ во фракции мононуклеарных клеток составляло 0,01–31,6% (медиана 0,22%); при этом 57 из 71 Т-ЛЛ-положительного образца принадлежало больным со II–III стадией заболевания. Результаты исследований двусторонних аспиратов КМ обладали высокой конкордантностью. 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в когорте больных с 1% клеток Т-ЛЛ в КМ и более составила $68,1 \pm 11,1\%$ (ошибка среднего — SE), в группе больных с минимальными поражениями КМ — $90,7 \pm 4,4\%$ ($p = 0,031$); у больных с 5% лимфобластов и более — $51,9 \pm 18,0\%$ ($p = 0,009$). Клетки Т-ЛЛ одинаково часто обнаруживались в крови и КМ; таким образом, путем мониторинга остаточных клеток Т-ЛЛ в крови в период индукции ремиссии можно выявить больных с замедленной элиминацией заболевания.

Заключение

Признаки диссеминации обнаружены более чем у $2/3$ детей с Т-ЛЛ; этот показатель намного выше, чем сообщалось ранее. Определение опухолевой диссеминации во время постановки диагноза позволит внести весомый вклад в оценку прогноза, который может затем уточняться путем мониторинга терапевтического ответа по образцам крови.

J Clin Oncol 27:3533-3539. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Лимфобластная лимфома составляет около $1/3$ случаев неходжкинских лимфом детского возраста.^{1,2} В большинстве случаев клетки лимфомы экспрессируют маркеры тимической дифференцировки, включая маркеры Т-лимфоцитов и терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (ТдТ),³⁻⁵ поэтому такие опухоли относят к Т-клеточной лимфобластной лимфоме (Т-ЛЛ). Из-за совпадения клеточных маркеров с таковыми при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ) клинические различия между двумя заболеваниями в конечном итоге определяются степенью поражения костного мозга (КМ): диагноз Т-ОЛЛ ставится, когда содержание лимфобластов превышает 25%, при меньшем содержании или отсутствии лимфобластов диагностируется Т-ЛЛ.⁶ Более чем у 80% больных Т-ЛЛ на момент постановки диагноза при морфологическом исследовании двусторонних аспира-

тов и биоптатов поражений КМ не обнаруживается.^{1,7,8} Однако клетки лимфомы сложно отличить от здоровых лимфоцитов и клеток-предшественников, поэтому истинная распространенность диссеминированных форм Т-ЛЛ неизвестна.

Вероятно, можно обнаружить субмикроскопические признаки опухолевой диссеминации Т-ЛЛ с помощью молекулярных методов, используемых для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) при Т-ОЛЛ, например полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая позволяет амплифицировать мутации и участки реаранжировки генов клональных Т-клеточных рецепторов (ТСР).^{9,10} Действительно, в ряде случаев Т-ЛЛ в лимфобластах экспрессируются химерные гены, выявляемые методом ПЦР,¹¹ и в большинстве случаев этой лимфомы присутствуют клональные перестройки ТСР.¹² Эти методы, однако, требуют идентификации молекулярных мишеней, специфических для клона клеток в

Departments of Oncology and Pathology, St Jude Children's Research Hospital, and University of Tennessee Health Center, Memphis, TN; Department of Pathology and ARUP Laboratories, University of Utah, Salt Lake City, UT; Department of Epidemiology and Health Policy Research, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL; and Section of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE.

Получено 20 ноября 2008 г.; одобрено 4 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 22 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантами № CA60419, CA21765 и U10-CA98543 от National Cancer Institute, а также American Lebanese Syrian Associated Charities.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к Dario Campana, MD, PhD, Department of Oncology, St Jude Children's Research Hospital, 262 Danny Thomas Place, Memphis TN 38105; e-mail: dario.campana@stjude.org.

Благодарности и приложение включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) они не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2721-3533/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1318

каждом конкретном случае, посредством анализа опухолевых клеток, проведение которого часто затруднено вследствие незначительного объема исходного материала, получаемого обычно из первичного опухолевого очага.

Специфичный иммунофенотип клеток Т-ЛЛ, характеризующийся коэкспрессией Т-клеточных маркеров и TdT, как правило, не обнаруживается в нормальном КМ и клетках крови,^{13,14-18} что используется для мониторинга МОБ у больных Т-ЛЛ.¹⁹⁻²⁴ Таким образом, этот фенотип позволяет выявлять циркулирующие клетки лимфомы. В настоящем исследовании мы применили этот подход для оценки степени поражения КМ на момент постановки диагноза Т-ЛЛ и проанализировали возможность мониторинга ответов на лечение по образцам крови.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные, образцы и схема лечения

Образцы КМ и крови ($n = 411$) в растворе гепарина без консервантов получали в момент постановки диагноза и/или в период индукции ремиссии у 112 больных Т-ЛЛ (медиана возраста 11 лет; диапазон 1,4–26,3 года), включенных в исследование A5971, проведенное Children's Oncology Group на базе 84 институтов, и отправляли посредством ночной экспресс-доставки в референтную лабораторию St Jude Children's Research Hospital (Мемфис, США). 402 из 411 образцов (97,8%; 111 больных) содержали достаточное для проточной цитометрии количество жизнеспособных клеток. Диагноз Т-ЛЛ ставили на основании совокупности результатов клинических, гистологических и иммунохимических исследований.⁵ Материалом для морфологической оценки поражения КМ служили двусторонние аспираты и/или биоптаты. Мы также исследовали образцы КМ и крови, взятые у 33 здоровых доноров и 42 больных с не-Т-клеточным острым лейкозом в стадии полной ремиссии. Представленные исследования были одобрены этическими комитетами в соответствующих центрах. От пациентов, родителей или попечителей получено информированное согласие.

Больным проводили индукцию ремиссии (винкристин, даунорубин, преднизон, L-аспарагиназа, цитарабин), затем консолидацию ремиссии (циклофосфамид, цитарабин, преднизон), промежуточную поддерживающую терапию (метотрексат, меркаптопурин), позднюю интенсификацию лечения (винкристин, даунорубин/доксорубин, L-аспарагиназа, дексаметазон, циклофосфамид, цитарабин, тиогуанин) и поддерживающую терапию (винкристин, преднизон, метотрексат, меркаптопурин) с интратекальным введением метотрексата во всех фазах. Проводилась двойная рандомизация: в фазу промежуточной поддерживающей терапии для получения высоких доз метотрексата либо пролонгированного интратекального введения метотрексата; для включения либо исключения фазы интенсификации циклофосфамидом и антрациклином.

Выявление клеток Т-ЛЛ методом проточной цитометрии

Мононуклеарные клетки, выделенные центрифугированием в градиенте плотности (Accu-Prep, Accurate Chemical, США), метили антителами к CD5, конъюгированными с фикоэритрином (Дако, США), а также смесью антител к CD33 и CD19, конъюгированных с аллофикиоцианином (Becton Dickinson, США). После повышения проницаемости мембран с помощью реагента 8E (разработан в нашей лаборатории по запатентованной формуле) клетки окрашивали антителами к TdT, конъюгированными с флуоресцеина изотиоцианатом (FITC) (Supertechs, США), и антителами к CD3, конъюгированными с перидинин-хлорофилл-протеином (Becton Dickinson). В контрольных пробирках вместо конъюгированных с FITC антител к TdT использовали конъюгированный с FITC, подобранный по типу неактивных иммуноглобулинов (Becton Dickinson). В некоторых тестах мы применяли 9-цветную окраску, включавшую следующие антитела: к CD34-FITC, CD3-перидинин-хлорофилл-

протеин (цитоплазматические), CD19- и CD33-аллофикиоцианин, CD5-PECy7, HLA-Dg-APCCy7, CD4-Pacific Blue, CD8-AmCyan, CD3-Alexafluor 700 (поверхностные; все получены от Becton Dickinson) и к CD1a- (Beckman Coulter, США) или CD99-фикоэритрин (Becton Dickinson). Клетки ($2-5 \times 10^5$ в каждом образце) анализировали с помощью проточных цитометров — двухлазерного FACSCalibur или трехлазерного LSR II (оба получены от Becton Dickinson) — по протоколу, представленному на рис. A1 приложения (доступно только через Интернет).

Анализ клональности Т-клеточных рецепторов

Для анализа клональности генов TCR из образцов КМ с тремя вариантами поверхностных Т-ЛЛ антигенов CD3 удаляли клетки CD3+, применяя антитела к CD3 и Dynabeads (Invitrogen, США), чтобы уменьшить фоновый сигнал от поликлональной реаранжировки TCR в нормальных Т-лимфоцитах. Мы выделяли ДНК с помощью QIAmp Blood Mini Kit (QIAGEN, США), затем амплифицировали гены TCR- β , - γ и - δ методом ПЦР^{25,26} и разделяли продукты ПЦР в 3% агарозном геле. Полосы, соответствующие TCR- δ , подвергали дальнейшему гетеродуплексному анализу в 6% акриламидном геле на наличие специфичных клональных реаранжировок.²⁷

Статистический анализ

Корреляции между клиническими параметрами и обнаружением клеток Т-ЛЛ методом проточной цитометрии анализировали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для сравнения бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ), рассчитанных по методу Каплана—Мейера (наблюдение, продолжавшееся до августа 2008 г.), а также для оценки кумулятивного инцидента любых рецидивов, согласно Kalbfleisch и Prentice,²⁸ мы применяли лог-ранговый критерий. Для обнаружения прогностических факторов БСВ и ОВ был проведен многомерный регрессионный анализ пропорциональных рисков, включивший все параметры, представленные в табл. 1. У больных с поражением КМ (5% клеток Т-ЛЛ и более по данным морфологического анализа аспиратов КМ и/или очаговая инфильтрация по результатам гистологического исследования биоптатов КМ) и/или ЦНС диагностировалась IV стадия болезни. Связь между процентным содержанием клеток Т-ЛЛ в двусторонних аспиратах КМ, а также в парных образцах КМ и крови анализировали с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. Все приведенные значения p — двусторонние.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подтверждение специфичности иммунофенотипа Т-ЛЛ

Для оценки специфичности анализа Т-клеток методом проточной цитометрии мы исследовали 47 препаратов КМ и 28 проб крови, взятых у здоровых добровольцев ($n = 33$) и больных с не-Т-клеточным лейкозом в стадии ремиссии ($n = 42$), включая образцы КМ с регенерацией гемопоэза и множеством нормальных предшественников В-лимфоцитов. Ни в одном из этих образцов не встречались мононуклеарные клетки с фенотипом Т-ЛЛ. Чтобы оценить чувствительность метода, мы смешивали в различных соотношениях клетки КМ от больных Т-ЛЛ (содержание лимфобластов Т-ЛЛ — 30% по данным проточной цитометрии) и здоровых доноров. Клетки Т-ЛЛ стабильно выявлялись при смешивании в соотношении 1:10 000, при этом они составляли 0,003% мононуклеарных клеток (рис. A2 приложения, доступно только через Интернет). Принимая во внимание тот факт, что на практике в образцах может содержаться менее 2×10^5 мононуклеарных клеток и что для надежного обнаружения методом проточной цитометрии требуется как минимум 10–20 клеток-мишеней, мы установили порог чувствительности анализа равным 0,01%.

Таблица 1. Корреляция между количеством клеток Т-ЛЛ на момент постановки диагноза, обнаруженных методом проточной цитометрии в КМ, и другими параметрами

Параметр	Отрицательный, < 0,01 % (n = 28)	Положительный (n = 71)			p ^a
		От 0,01 до < 0,1 % (n = 28)	От 0,1 до < 1 % (n = 17)	≥ 1 % (n = 26)	
Возраст, годы					0,046
< 10	8	20	5	11	
≥ 10	20	8	12	15	
Пол					0,14
Женщины	9	6	3	4	
Мужчины	19	22	14	22	
Этническая принадлежность					0,71
Европеоидная	22	24	12	15	
Негроидная	4	1	2	8	
Другая	2	3	3	3	
ЛДГ, МЕ/л					0,0027
< 2 × ВГН ^b	8	14	11	19	
> 2 × ВГН	20	14	6	7	
Кортикостероиды до проточной цитометрии ^c					0,46
Нет	8	8	5	9	
Да	17	15	8	9	
Поражение ЦНС ^c					0,72
Нет	24	28	17	21	
Да	2	0	0	4	
Поражение средостения					0,60
Нет	5	4	4	9	
Да	23	24	13	17	
Стадия ^d					0,060 ^e
II	1	0	1	1	
III	26	26	14	15	
IV	1	2	2	10	
2-летняя БСВ, %					
Медиана	85,0	92,9	93,3	68,1	
SE	9,9	5,9	7,3	11,1	
Тип события					
Только местный рецидив					
Число событий	3	1	0	0	
Месяцы с момента постановки диагноза	4, 7, 18	3			
Гематологический рецидив					
Число событий	0	0	2	5	
Месяцы с момента постановки диагноза			8, 31	1, 2, 9, 10, 17	
Рецидив с поражением ЦНС или яичек					
Число событий	0	0	0	2	
Месяцы с момента постановки диагноза				4, 21	
Летальные исходы в период ремиссии					
Число событий	0	1	0	0	
Месяцы с момента постановки диагноза		5			

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы.

^a Значения p получены с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера на наличие связи между каждым из параметров и обнаружением клеток Т-ЛЛ (отрицательный vs положительный результат проточной цитометрии).

^b Использовали двукратное превышение ВГН для ЛДГ, принятой в конкретном центре.

^c Данные имеются не по всем пациентам.

^d По заключениям морфологического исследования аспиратов КМ (на поражение КМ указывает ≥ 5 % клеток с морфологией Т-ЛЛ) и двусторонних биоптатов.

^e Значение p, характеризующее связь между II–III и IV стадиями и клетками Т-ЛЛ (положительный vs отрицательный результат).

^f Рефрактерное течение заболевания.

Определение степени опухолевой диссеминации на момент постановки диагноза Т-ЛЛ в образцах костного мозга

Клетки, экспрессирующие иммунофенотип Т-ЛЛ, мы обнаружили в аспиратах КМ 71 (71,1 %) из 99 больных с первичным диагнозом Т-ЛЛ. Доля этих клеток составляла 0,01–31,6 % (медиана 0,22 %). Процентное содержание клеток Т-ЛЛ в парных двусторонних аспиратах КМ, доступных у 31 из 99 больных, было высококонкордантным: в каждой из 24 пар аспиратов обнаружено минимум 0,01 % клеток Т-ЛЛ, в то время как в остальных 7 парах клетки Т-ЛЛ отсутствовали ($r = 0,9566$; $p < 0,0001$) (рис. 1).

У 28 из 99 больных клетки Т-ЛЛ не были обнаружены. Для исключения ложноотрицательных результатов, обусловленных отсутствием экспрессии TdT, CD3 или CD5 в

клетках Т-ЛЛ, мы проанализировали результаты иммуногистохимического исследования образцов первичной опухоли, имевшихся в 60 из 99 случаев (включая 16 из 28 пациентов с отрицательными результатами проточной цитометрии). У всех 60 больных клетки Т-ЛЛ экспрессировали CD3 и/или CD5, и у 58 (96,7 %) больных клетки Т-ЛЛ экспрессировали TdT. Из 2 случаев, считавшихся TdT-отрицательными по данным исследования первичных опухолей, в одном методом проточной цитометрии в КМ и крови четко определялись TdT-положительные клетки Т-ЛЛ. Такое расхождение, вероятно, объясняется низкой чувствительностью иммуногистохимического метода.

Поскольку в другом случае циркулирующие клетки TdT+ CD3+ не выявлялись, мы прибегли к методу проточной ци-

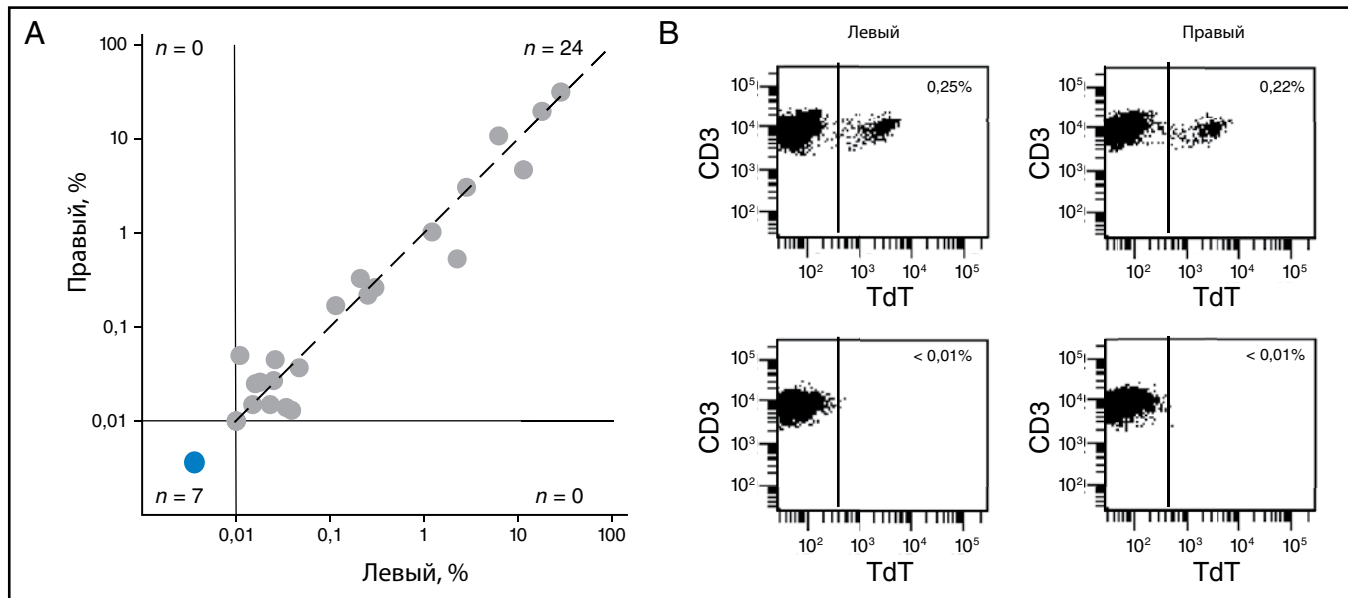


Рис. 1. Выявляемость клеток Т-ЛЛ в двусторонних аспиратах методом проточной цитометрии. (А) Корреляция между процентным содержанием клеток Т-ЛЛ в парных аспиратах из гребней правой и левой подвздошных костей по данным проточной цитометрии ($r = 0,9566$; $p < 0,0001$ по критерию ранговой корреляции Спирмена). Пунктиром обозначена линия идентичности. (В) Точечный график цитометрического анализа двух типичных парных аспиратов КМ с клетками Т-ЛЛ (верхние графики) и аспирата без определяемых признаков заболевания (нижние графики). Показано процентное содержание во фракции мононуклеаров КМ клеток, экспрессирующих ТdT и CD3

тометрии с 9 маркерами (который не зависел от экспрессии ТdT) для повторного анализа КМ этого и остальных 9 больных, первичные опухоли которых не исследовали на экспрессию ТdT. Данный подход, однако, тоже указал на отсутствие клеток Т-ЛЛ (рис. АЗА приложения, доступного только через Интернет). Таким образом, наличие ложноотрицательных результатов, вызванных отсутствием экспрессии маркерного профиля в клетках-мишенях, весьма маловероятно.

Для дополнительного подтверждения результатов анализа мы провели исследование на клональную реаранжировку гена TCR в трех образцах КМ (результаты морфологического исследования отрицательные). При анализе методом проточной цитометрии содержание клеток Т-ЛЛ в одном случае составило 1,3 %, в двух других — клетки Т-ЛЛ не выявлены ($< 0,01$ %). При проведении ПЦР с последующим электрофорезом в последних двух образцах не обнаружено полос, указывающих на наличие клональных генов TCR- β , - γ и - δ , тогда как анализ положительного по данным проточной цитометрии материала приводил к появлению полосы, соответствующей клональному TCR- δ . Клональность TCR была подтверждена гетеродуплексным анализом; секвенирование продемонстрировало наличие клональной реаранжировки Ddelta2-N-Ddelta3. Гетеродуплексный анализ также выполнили на одном из двух отрицательных образцов и не получили клональной полосы, что подтверждает отсутствие клональной реаранжировки TCR- δ (рис. АЗВ приложения, доступного только через Интернет). Перечисленные результаты доказывают специфичность метода проточной цитометрии.

Корреляция между присутствием клеток Т-ЛЛ по данным цитометрического анализа, клиническими характеристиками, стадиями и исходами лечения

Методом проточной цитометрии клетки Т-ЛЛ чаще выявлялись у наиболее молодых больных (< 10 лет; $p = 0,046$) и, что удивительно, у пациентов с наименьшей активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке ($p = 0,0027$). Статистически значимой корреляции с другими параметрами, такими как пол, раса, диссеминированное поражение ЦНС, средостения или стадия заболевания, не наблюдалось (см. табл. 1). Тем не менее у больных с содержанием клеток

Т-ЛЛ в КМ ≥ 1 % наиболее часто отмечалось поражение ЦНС (у 4 из 6 vs 21 из 90 пациентов с более низким уровнем или отсутствием клеток CD3+ ТdT+; $p = 0,038$) и диагностировалась IV стадия заболевания (10 из 15 vs 16 из 84; $p < 0,001$). У 5 пациентов с IV стадией заболевания количество опухолевых лимфоцитов по результатам проточной цитометрии составляло менее 1 %. У 2 из 5 больных IV стадия заболевания диагностирована только на основании поражения ЦНС при отсутствии опухолевой диссеминации в КМ по результатам морфологического исследования: у одного из этих больных проточная цитометрия выявила клетки Т-ЛЛ в КМ (0,2 %), а у другого — нет. У 2 других пациентов имелись положительные результаты биопсий КМ при отрицательном морфологическом исследовании аспиратов; у обоих больных проточная цитометрия аспиратов показала наличие клеток Т-ЛЛ, составлявших 0,05 и 0,09 % от фракции мононуклеарных клеток. И наконец, у 1 из 5 больных результат исследования биоптата был отрицательным, но в аспирате содержалось 16 % бластов. В аспирате также присутствовали клетки Т-ЛЛ согласно проточной цитометрии, но в гораздо более низком количестве (0,22 %). Результат подтвердили при повторном исследовании образца с использованием дополнительных маркеров. Причина таких резких различий осталась невыясненной. Из 84 больных со II–III стадией (т. е. без изменений КМ по данным морфологического исследования) у 57 (67,9 %) отмечены признаки заболевания при исследовании методом проточной цитометрии; у 16 из них содержание опухолевых лимфоцитов составляло 1 % и более (рис. 2; см. табл. 1). Хотя некоторые пациенты до включения в исследование и изучения аспиратов КМ получили короткий курс кортикостероидов, статистически значимой корреляции с частотой обнаружения диссеминированного процесса не отмечено (см. табл. 1).

2-летняя БСВ (\pm SE, ошибка среднего) в выборке из 99 больных составила $84,6 \pm 4,6$ %. Содержание клеток Т-ЛЛ, анализируемое как непрерывная переменная, статистически значимо коррелировало с БСВ ($p = 0,026$). 2-летняя БСВ у больных с содержанием клеток Т-ЛЛ ≥ 5 % (по данным проточной цитометрии) составила $51,9 \pm 18,0$ % ($n = 9$) vs $88,7 \pm 4,3$ % у остальных больных ($n = 90$; $p = 0,009$). При установлении границы разделения зна-

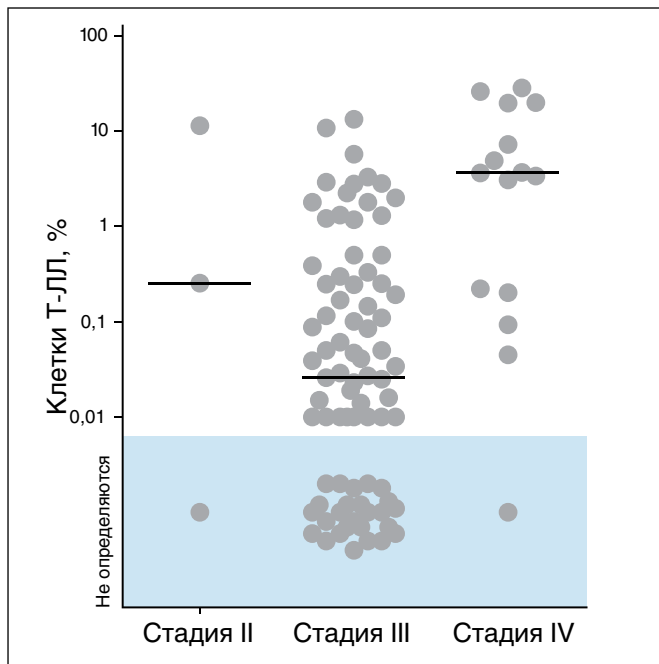


Рис. 2. Соответствие процента клеток Т-ЛЛ в КМ на момент постановки диагноза, выявляемых методом проточной цитометрии, и стадий заболевания по принятым критериям. На горизонтальной шкале представлены медианы для каждой из групп

чений 1 % и более 2-летняя БСВ у пациентов с наиболее выраженными проявлениями диссеминации заболевания ($n = 26$) достигла $68,1 \pm 11,1$ vs $90,7 \pm 4,4$ % у пациентов с менее выраженной диссеминацией ($n = 73$; $p = 0,031$) (рис. 3). 2-летняя кумулятивная частота рецидивов достигла $48,2 \pm 19,3$ % у больных с содержанием клеток Т-ЛЛ ≥ 5 % vs $10,1 \pm 3,5$ % у остальных больных ($p = 0,009$), у больных с количеством лимфобластов 1 % и более — $31,9 \pm 10,6$ % и у больных с меньшей выраженностью проявлений заболеваний — $7,9 \pm 3,5$ % ($p = 0,018$). 2-летняя ОВ была наименьшей у пациентов с содержанием лимфобластов 1 % и более ($74,2 \pm 10,9$ vs $92,5 \pm 4,0$ %), а также в подгруппе пациентов с количеством лимфобластов 5 % и более ($70,0 \pm 19,2$ vs $89,5 \pm 4,1$ %), однако эти различия не были статистически значимыми.

У больных с содержанием клеток Т-ЛЛ от 0,01 до менее 1 % 2-летняя БСВ не имела статистически значимых отличий от этого показателя у пациентов с отрицательны-

ми результатами проточной цитометрии (см. табл. 1). Однако все 9 рецидивов, характеризовавшихся поражением КМ и/или локализацией, не совпадавшей с первичной, возникли у 43 больных с числом клеток Т-ЛЛ $\geq 0,1$ %. У остальных 56 пациентов, характеризовавшихся меньшим числом таких клеток или их отсутствием, ни одного такого рецидива не отмечено ($p < 0,01$). С другой стороны, все 4 случая местных рецидивов зарегистрированы в последней группе (см. табл. 1).

Из всех других изученных параметров IV стадия была статистически значимо связана с меньшей БСВ (для IV стадии vs II–III стадии 2-летняя БСВ составила $60,3 \pm 14,4$ vs $89,8 \pm 4,3$ %; $p = 0,005$). В многомерном регрессионном анализе пропорциональных рисков не выявлено никакой статистически значимой корреляции между БСВ и стадией заболевания, а также обнаружением Т-ЛЛ посредством проточной цитометрии; анализ включал обе эти переменные, а также другие характеристики, перечисленные в табл. 1. Такой результат, по-видимому, объясняется частичным совпадением данных двух методик и недостаточным числом событий.

Признаки диссеминации и МОБ в крови

Из 99 обследованных пациентов у 90 имелись парные образцы крови, пригодные для проточной цитометрии. У каждого больного с поражением КМ также обнаруживались признаки заболевания в крови ($r = 0,8699$; $p < 0,0001$) (рис. 4). Примечательно, что у 8 больных клетки Т-ЛЛ присутствовали в крови, но не обнаруживались в образцах КМ — это может указывать на более высокую чувствительность диагностики диссеминированного процесса по образцам крови. Эта данные также предполагают возможность мониторинга элиминации клеток Т-ЛЛ во время лечения по результатам регулярных анализов крови. В связи с этим мы проанализировали 153 образца крови, взятых на 7, 14, 21 и/или 28-й день курса индукционной терапии у 42 пациентов, у которых диагностический материал имелся в наличии. На момент постановки диагноза у 32 пациентов в крови методом проточной цитометрии клетки Т-ЛЛ определялись, а у 10 — нет. У 11 из 42 больных с помощью проточной цитометрии клетки Т-ЛЛ выявлены в одном или нескольких образцах, полученных в период наблюдения (табл. А1 приложения, доступного только через Интернет). Ни у одного из 10 пациентов с отсутствием циркулирующих клеток Т-ЛЛ в последующем МОБ не определялась.

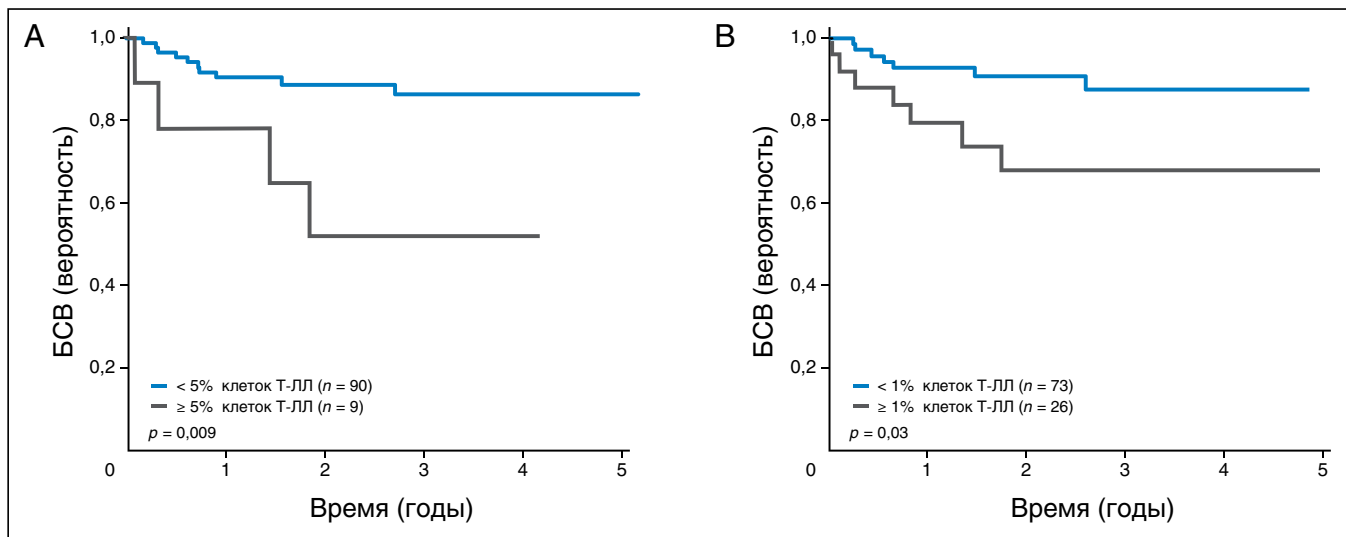


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в зависимости от содержания клеток Т-ЛЛ в КМ на момент постановки диагноза по результатам проточной цитометрии: (А) < 5 vs ≥ 5 % клеток Т-ЛЛ; (В) < 1 vs ≥ 1 % клеток Т-ЛЛ

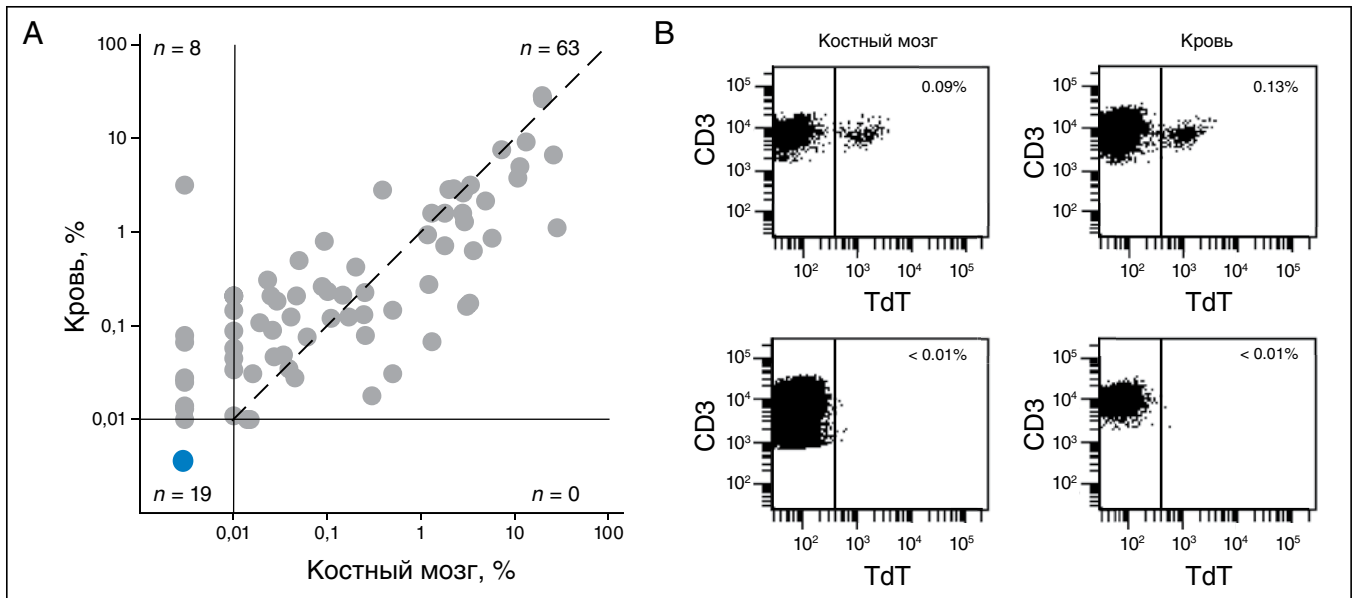


Рис. 4. Выявляемость клеток Т-ЛЛ в крови. (А) Корреляция между процентным содержанием клеток Т-ЛЛ в парных образцах КМ и крови по данным проточной цитометрии на момент постановки диагноза ($r = 0,8699$; $p < 0,0001$ по критерию ранговой корреляции Спирмена). Пунктиром обозначена линия идентичности. (В) Точечный график цитометрического анализа двух типичных парных образцов КМ/крови (верхние графики) и других образцов без признаков заболевания (нижние графики). Показано процентное содержание во фракции мононуклеаров клеток, экспрессирующих ТdT и CD3

Рис. А4 приложения (доступно только через Интернет) отражает кинетику исчезновения признаков заболевания у 30 пациентов, у которых на момент постановки диагноза и на 7-й день индукции ремиссии в крови выявлялись клетки Т-ЛЛ. У 11 больных клетки Т-ЛЛ продолжали обнаруживаться в период лечения, в то время как у остальных 19 человек циркулирующие клетки Т-ЛЛ быстро исчезали, становясь неопределяемыми к 7-му дню терапии (у 1 больного МОБ возникла снова на 28-й день). Дизайн этой части исследования был направлен на определение частоты МОБ в период индукции ремиссии, а не для оценки клинического значения МОБ (медиана периода наблюдения для этой когорты из 48 больных составила менее 2 лет). Заслуживает внимания то обстоятельство, что клетки Т-ЛЛ во время индукции ремиссии определялись лишь у 2 из 42 пациентов; в дальнейшем у этих 2 больных возник системный рецидив.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы показали, что более чем у $2/3$ детей на момент постановки диагноза выявляются признаки диссеминации Т-ЛЛ. Согласно данным при исследовании двусторонних аспиратов КМ, а также очевидная корреляция между результатами анализов парных образцов КМ и крови свидетельствуют в пользу системного, а не очагового характера диссеминации. Представляют ли Т-ЛЛ и Т-ОЛЛ варианты одного и того же заболевания или это самостоятельные нозологические формы — вопрос остается открытым.²⁹⁻³¹ Результаты нашего исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев Т-ЛЛ представляет собой диссеминированное заболевание, очень схожее с Т-ОЛЛ.

При других формах лимфом оценка МОБ применяется для исследования минимально диссеминированных заболеваний. Диссеминированное заболевание выявлено у 12 из 33 больных с лимфомой Беркитта на момент постановки диагноза с помощью амплификации методом ПЦР $t(8;14)$ ($q24;q32$)³²; наличие МОБ во время лечения связано с худшим прогнозом,³³ что согласуется с данными по В-клеточной лимфоме с $t(14;18)$ у взрослых.³⁴ Диссеминированная болезнь также была диагностирована у 47 из 52 детей

с анапластической крупноклеточной лимфомой путем амплификации транскриптов NPM-ALK методом ПЦР; наличие диссеминации было связано с неблагоприятным прогнозом.³⁵ Метод проточной цитометрии, позволяющий выявлять клетки крупноклеточной анапластической лимфомы, разработан, однако его клиническое значение до сих пор не установлено.³⁶ Систематизированные исследования Т-ЛЛ отсутствуют, хотя амплификация генов TCR методом ПЦР позволила выявить заболевание у 5 из 7 детей.¹² Наши данные подтверждают, что Т-ЛЛ у детей часто сопровождается диссеминацией процесса, и демонстрируют, что анализ, описанный в настоящей публикации, по меньшей мере в 100 раз более чувствителен, чем морфологическое исследование, и может заменить традиционное стадирование. Поскольку иммунофенотип, использованный для выявления клеток Т-ЛЛ, практически универсален для описываемого подтипа лимфом, дополнительного типирования первичных опухолей обычно не требуется. В случаях отрицательного результата мы, тем не менее, рекомендуем проверять, экспрессируются ли используемые маркеры в первичной опухоли, и/или включать в тест расширенный набор маркеров, например CD34, CD1a и CD99, для исключения ложноположительных результатов.

На сегодняшний день излечиваемость больных Т-ЛЛ достигает 90%.^{37,38} Однако современная терапия ОЛЛ увеличивает риск серьезных осложнений.³⁹ Существуют сложности при выборе надежных факторов прогноза результатов лечения Т-ЛЛ и при подборе терапии с учетом риска.^{7,37,40,41} Хотя исследования прошлых лет не обнаруживали статистически значимых различий в исходах лечения между группами больных с III и IV стадиями,^{37,41} в когорте наших больных с IV стадией отмечался наихудший прогноз. Диссеминация опухоли повышает риск рецидива при современной терапии; проточная цитометрия, согласно нашим результатам, способна помочь в стратификации лечения. Проточная цитометрия позволяет выявить пациентов с высокой степенью диссеминации заболевания и повышенным риском рецидивов, для чего достаточно исследование единственного аспирата КМ (или, альтернативно, пробы крови) вместо двусторонних аспиратов и биоптатов. Кроме того, тест позволяет разделить больных со II—

III стадией на тех, у кого имеется и отсутствует диссеминация; этот параметр в сочетании с оценкой МОБ по пробам крови может стать полезным при определении рисков для новых режимов лечения. Мы полагаем, что в качестве кандидатов на уменьшение интенсивности лечения могут рассматриваться больные без определяемых признаков диссеминации на момент постановки диагноза и при постоянно отрицательных результатах исследования на МОБ. Наоборот, пациенты с МОБ в период индукции ремиссии нуждаются в тщательном наблюдении за признаками прогрессирования и рецидивов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334:1238-1248, 1996
- Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: New insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 45:753-769, 2005
- Donlon JA, Jaffe ES, Braylan RC: Terminal deoxynucleotidyl transferase activity in malignant lymphomas. *N Engl J Med* 297:461-464, 1977
- Greaves MF, Rao J, Harii G, et al: Phenotypic heterogeneity and cellular origins of T cell malignancies. *Leuk Res* 5:281-299, 1981
- Smock KJ, Nelson M, Tripp SR, et al: Characterization of childhood precursor T-lymphoblastic lymphoma by immunophenotyping and fluorescent in situ hybridization: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 51:489-494, 2008
- Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7:332-339, 1980
- Sullivan MP, Boyett J, Pullen J, et al: Pediatric Oncology Group experience with modified LSA2-L2 therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's lymphoma excluded). *Cancer* 55:323-336, 1985
- Sandlund JT, Ribeiro R, Lin JS, et al: Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 23:350-353, 1994
- Szczepanski T, Orfao A, van der Velden VH, et al: Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2:409-417, 2001
- Campana D: Determination of minimal residual disease in leukemia patients. *Br J Haematol* 121:823-838, 2003
- Lones MA, Heerema NA, Le Beau MM, et al: Chromosome abnormalities in advanced stage lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: A report from CCG-E08. *Cancer Genet Cytogenet* 172: 1-11, 2007
- Sabesan V, Cairo MS, Lones MA, et al: Assessment of minimal residual disease in childhood non-Hodgkin lymphoma by polymerase chain reaction using patient-specific primers. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:109-113, 2003
- Bradstock KF, Janossy G, Pizzolo G, et al: Subpopulations of normal and leukemic human thymocytes: An analysis with the use of monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst* 65:33-42, 1980
- Bradstock KF, Kerr A: Immunological detection of covert leukaemic spread in mediastinal T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leuk Res* 9:905-911, 1985
- van Dongen JJ, Breit TM, Adriaansen HJ, et al: Detection of minimal residual disease in acute leukemia by immunological marker analysis and polymerase chain reaction. *Leukemia* 6:47-59, 1992 (suppl 1)
- Kung PC, Long JC, McCaffrey RP, et al: Terminal deoxynucleotidyl transferase in the diagnosis of leukemia and malignant lymphoma. *Am J Med* 64:788-794, 1978
- Braziel RM, Keneklis T, Donlon JA, et al: Terminal deoxynucleotidyl transferase in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 80:655-659, 1983
- Burkhardt B, Bruch J, Zimmermann M, et al: Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 20:1422-1429, 2006
- Bradstock KF, Janossy G, Tidman N, et al: Immunological monitoring of residual disease in treated thymic acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 5:301-309, 1981
- Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al: Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 351:550-554, 1998
- Porwit-MacDonald A, Bjorklund E, Lucio P, et al: BIOMED-1 concerted action report: Flow cytometric characterization of CD7+ cell subsets in normal bone marrow as a basis for the diagnosis and follow-up of T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leukemia* 14:816-825, 2000
- Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al: Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100:2399-2402, 2002
- Krampera M, Vitale A, Vincenzi C, et al: Outcome prediction by immunophenotypic minimal residual disease detection in adult T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 120:74-79, 2003
- Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al: CD99 expression in T-lineage ALL: Implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Leukemia* 18:703-708, 2004
- Neale GA, Menarguez J, Kitchingman GR, et al: Detection of minimal residual disease in T-cell acute lymphoblastic leukemia using polymerase chain reaction predicts impending relapse. *Blood* 78:739-747, 1991
- Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, et al: Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 18:934-938, 2004
- Langerak AW, Szczepanski T, van der Burg M, et al: Heteroduplex PCR analysis of rearranged T cell receptor genes for clonality assessment in suspect T cell proliferations. *Leukemia* 11:2192-2199, 1997
- Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, NY, John Wiley & Sons, 1980
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France, IARC Press, 2001
- Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al: Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 47:130-140, 2006
- Uyttebroeck A, Vanhentenrijk V, Hagemeyer A, et al: Is there a difference in childhood T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma? *Leuk Lymphoma* 48:1745-1754, 2007
- Mussolin L, Basso K, Pillon M, et al: Prospective analysis of minimal bone marrow infiltration in pediatric Burkitt's lymphomas by long-distance polymerase chain reaction for t(8;14)(q24;q32). *Leukemia* 17:585-589, 2003
- Mussolin L, Pillon M, Conter V, et al: Prognostic role of minimal residual disease in mature B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 25:5254-5261, 2007
- Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS, et al: Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 81:3449-3457, 1993
- Mussolin L, Pillon M, D'Amore ES, et al: Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 19:1643-1647, 2005
- Damm-Welk C, Schieferstein J, Schwalm S, et al: Flow cytometric detection of circulating tumour cells in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: Comparison with quantitative polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 138:459-466, 2007
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: A BFM group report. *Blood* 95:416-421, 2000
- Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 24:491-499, 2006
- Pui CH, Campana D, Evans WE: Childhood acute lymphoblastic leukemia: Current status and future perspectives. *Lancet Oncology* 2:597-607, 2001
- Weinstein HJ, Vance ZB, Jaffe N, et al: Improved prognosis for patients with mediastinal lymphoblastic lymphoma. *Blood* 53:687-694, 1979
- Patte C, Kalifa C, Flamant F, et al: Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 20:105-113, 1992

Введение децитабина в течение 5 дней подряд каждые 4 недели у взрослых с миелодиспластическими синдромами: многоцентровое исследование The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT)

David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Maher Albitar, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Michael T. Cullen, Hagop Kantarjian

РЕФЕРАТ

Цель

Децитабин — вещество, препятствующее метилированию ДНК, — одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) в дозе 15 мг/м² в/в каждые 8 ч в течение 3 дней. В настоящем исследовании оценивается эффективность и безопасность альтернативной схемы введения децитабина, которую применяли амбулаторно в условиях университетских клиник и районных медицинских учреждений.

Характеристика больных и методы исследования

Пациенты получали децитабин в дозе 20 мг/м² в виде в/в инфузии, повторяемой 5 дней подряд каждые 4 нед. В исследование включали больных старше 18 лет, у которых имелся любой подтип МДС (первичный или вторичный) по классификации FAB, а показатель по International Prognostic Scoring System (IPSS) был равен 0,5 балла и более. Основным оцениваемым показателем была общая частота ремиссий (ОЧР) по критериям International Working Group, принятым в 2006 г. Дополнительно оценивали такие показатели, как цитогенетический ответ, гематологическое улучшение, продолжительность ремиссий, выживаемость и безопасность.

Результаты

Было набрано 99 пациентов. ОЧР составила 32% (17 полных ремиссий и 15 костномозговых полных ремиссий), общая частота улучшения — 51%, в т.ч. 18% гематологических улучшений. При всех подтипах МДС по классификации FAB и любой категории риска по IPSS частота ответов была близкой. Если ответа на децитабин удавалось добиться, то в 82% случаев он наступал к концу 2-го цикла. Из 33 больных, у которых удалось оценить цитогенетический ответ, у 17 (52%) он был полным ($n = 11$) или частичным ($n = 6$).

Заключение

5-дневное введение децитабина приносит больным МДС значительную клиническую пользу: улучшение наступает более чем в 50% случаев. Отсюда следует, что децитабин можно применять амбулаторно, причем его эффективность и безопасность в этих условиях сравнимы с аналогичными параметрами режима для стационаров, одобренного FDA.

J Clin Oncol 27:3842-3848. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа клональных заболеваний, характеризующихся нарушенным гемопоэзом, диспластическими изменениями в гемопоэтических клетках, нестабильностью генома и прогрессирующим нарастанием числа бластов в костном мозге.¹ При МДС часто встречается аномальное метилирование цитозина; считается, что в патогенезе МДС участвует сайленсинг (подавление экспрессии) генов — супрессоров опухолевого роста, связанный с гиперметилированием.^{2,3}

Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) представляет собой аналог цитидина, одобренный для лечения всех подтипов МДС, выделяе-

мых по классификации FAB; этот препарат можно применять при вторичных МДС, а также при активной терапии МДС в анамнезе. Точный механизм действия децитабина неясен, предполагается прямая цитотоксичность или гипометилирование, которое может индуцировать дифференцировку клеток, снижать их пролиферацию и усиливать апоптоз.^{4,5}

В двух исследованиях II фазы,⁶ посвященных применению децитабина при МДС, зафиксирована общая частота улучшения (сумма полных [ПР] и частичных ремиссий [ЧР]), а также гематологического улучшения [ГУ], равная 42 и 55% соответственно. В исследовании III фазы, которое привело к одобрению FDA децитабина для лечения МДС, этот препарат вводили каждые 6 нед. в дозе

Mayo Clinic Rochester, MN; Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY; Mayo Clinic, Phoenix, AZ; Toronto Sunnybrook Regional Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada; University of Chicago, Chicago, IL; The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA; and MGI Pharma, Bloomington, MN.

Получено 14 августа 2008 г.; одобрено 25 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 15 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано MGI Pharma (в настоящее время — Eisai Corporation of North America).

Представлено в виде реферата на ежегодной встрече American Society of Hematology, 8–10 декабря 2007 г., Атланта, США; на 44-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology, 30 мая — 3 июня 2008 г., Чикаго, США; на 13-м конгрессе European Hematology Association, 12–15 июня 2008 г., Копенгаген, Дания.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к David P. Steensma, MD, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: steensma.david@mayo.edu.

Благодарности и приложение включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) они не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2723-3842/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6550

15 мг/м² в/в в течение 3 ч каждые 8 ч на протяжении 3 дней подряд (135 мг/м² на цикл); общая частота улучшения по критериям International Working Group (IWG), принятым в 2000 г.,⁷ у получавших децитабин составила 30 %, а у больных, которым проводилась только симптоматическая терапия, — 7 %.⁸

В последующем Kantarjian et al.⁹ изучили несколько схем применения децитабина, пригодных для амбулаторного использования. В их одноцентровом исследовании больные МДС получали одну из трех схем введения децитабина: 20 мг/м² в/в в течение 1 ч 5 дней подряд, 10 мг/м² в/в в течение 1 ч 10 дней подряд и 10 мг/м² п/к 2 раза в сутки в течение 5 дней. Наилучшие результаты дало в/в введение в течение 5 дней (у первых 95 набранных пациентов — 39 % ПР и 22 % костномозговых ПР [кПР] по критериям IWG 2006 г.). Целью настоящего исследования стала дальнейшая оценка эффективности и безопасности этого 5-дневного амбулаторного режима введения децитабина в условиях нескольких центров, включавших как университетские клиники, так и районные медицинские учреждения.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Исследование было одобрено этическими комитетами участвовавших в нем центров. Все пациенты дали письменное информированное согласие. Критерии включения были следующими: возраст старше 18 лет, диагноз МДС (первичный или вторичный) любого подтипа по классификации FAB, включая хронический миелобластный лейкоз (ХММЛ) с числом лейкоцитов менее $12 \times 10^9/л$. Для больных рефрактерной анемией или рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами обязательным условием включения была зависимость от трансфузий (т. е. необходимость в проведении трансфузий не реже 1 раза в 4 нед.). Еще одно обязательное условие заключалось в аспирации/биопсии костного мозга с цитогенетическим исследованием в течение 28 дней от включения в исследование и показатель по International Prognostic Scoring System (IPSS), равный 0,5 балла и более. Баллы по IPSS вычисляли для всех пациентов, в т. ч. больных с вторичными МДС и лиц, получавших в прошлом лечение, хотя показатель IPSS предназначен для нелеченных больных с МДС, возникшем *de novo*, и не проходил формальной валидации в других подгруппах. Для участия в исследовании также требовалась адекватная функция почек и печени и общее состояние по шкале Eastern Cooperative Oncology Group, равное 0–2 балла.

Если до включения в исследование больной получал эпоэтин или дарбэпоэтин, доза препарата должна была быть стабильной в течение минимум 8 или 12 нед. соответственно, до введения первой дозы децитабина. Критерии исключения были следующими: острый миелоидный лейкоз в анамнезе, вторая злокачественная опухоль в настоящее время, терапия андрогенами или гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в течение 7 дней от начала исследования (для пегфилграстима — 21 день), лечение экспериментальными препаратами в течение 30 дней от начала исследования, а также применение азациитидина или децитабина в любое время.

Дизайн исследования

Исследование было многоцентровым, нерандомизированным и открытым. Децитабин вводили в дозе 20 мг/м² в/в в течение 1 ч 1 раз в сутки 5 дней подряд каждые 4 нед. Ответ на лечение оценивали по еженедельному общему анализу крови с подсчетом тромбоцитов, а также по исследованию костного мозга, которое повторяли 1 раз за каждые 2 цикла до подтверждения ПР. Препараты костного мозга каждого больного исследовал морфолог данного медицин-

ского учреждения, затем они подвергались централизованному пересмотру. Кроме того, отнесение пациента к той или иной группе и эффект лечения проверял независимый внешний эксперт.

Снижать и увеличивать дозу децитабина запрещалось, однако лечащий врач мог отложить его введение при развитии осложнений, связанных как с этим препаратом, так и с самим заболеванием. Когда эти осложнения устранялись или их выраженность ослабевала, лечение возобновляли. Больные продолжали получать исследуемый препарат вплоть до наступления одного из следующих событий: смерть, прогрессирование основного заболевания, сопутствующее заболевание, препятствующее дальнейшей терапии децитабином, непереносимое нежелательное явление, отказ пациента продолжать участие в исследовании. Кроме того, лечение прекращали после 4-го цикла в случаях, если, по мнению лечащего врача, у пациента не наступило клинического улучшения.

Разрешалось проводить сопроводительную терапию, в т. ч. трансфузии, введение антибиотиков и лечение осложнений, например фебрильной нейтропении. Применение филграстима, пегфилграстима и сарграмостима допускалось только при тяжелых инфекциях или сепсисе. Не разрешалось использовать интерлейкин-11 и тромبوпоэтические средства.

Оцениваемые показатели и их определение

Представленные данные отражают информацию на 31 мая 2007 г. — дату прекращения сбора сведений, которая наступила через 1 год после включения в исследование последнего больного. Основным оцениваемый показатель — общая частота ремиссий (ОЧР) — оценивался централизованно как по критериям IWG 2000 г., так и по пересмотренным критериям IWG 2006 г.; последние критерии были использованы для получения представленных в настоящей статье результатов.¹⁰ По критериям IWG 2006 г., ПР предусматривает нормализацию картины крови (концентрация гемоглобина 11 г/л без трансфузий или введения эритропоэтина; число нейтрофилов $1,0 \times 10^9/л$ и более без введения факторов роста и число тромбоцитов $100 \times 10^9/л$ и более без трансфузий или введения факторов роста), содержание бластов в костном мозге менее 5 % на протяжении минимум 4 нед.; кПР определена как снижение числа миелобластов минимум на 50 % (от > 5 до ≤ 5 %) при отсутствии критериев ПР, относящихся к крови. Критерии ЧР совпадают с критериями ПР, за исключением снижения содержания бластов на 50 % и более по сравнению с этим показателем до лечения (однако их число по-прежнему превышает 5 %) или переход к более «раннему» варианту МДС по классификации FAB, чем до лечения.

Дополнительные оцениваемые показатели включали цитогенетический ответ, ГУ, общую выживаемость, потребность в трансфузиях и безопасность.¹⁰ Гематологическое улучшение эритроидной линии не было определено у 15 % больных, т. е. одновременно с исследуемым препаратом они получали стабильные дозы дарбэпоэтина или эпоэтина. Продолжительность ремиссии определяли как интервал от даты выявления ПР или ЧР до даты рецидива/прогрессирования. Пациентов, все еще отвечавших на терапию на момент прекращения сбора данных, цензурировали по последнему общему анализу крови и/или исследованию костного мозга.

Общей продолжительностью жизни считали время от введения первой дозы децитабина до даты смерти по любой причине. Потребность в трансфузиях фиксировали для каждого пациента в течение 8 нед. до первого введения исследуемого препарата, а также на протяжении всего исследования. Под независимостью от трансфузий понимали отсутствие потребности в них в течение минимум 8 нед. Нежелательные явления оценивались исследователями по Common Toxicity Criteria for Adverse Events, версия 3.0. Побочными эффектами считали те явления, которые были по меньшей мере предположительно связаны с применением децитабина.

Статистический анализ

Число дней до первоначального ответа, длительность ответа, общее улучшение и общую выживаемость вычисляли по методу Каплана—Мейера («продукт-лимит» метод) вместе с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики больных

В исследование в общей сложности было включено 99 пациентов из 28 учреждений США; доля больных из каждого учреждения не превышала 15%. Медиана возраста была равна 72 годам (диапазон 34–87 лет), медиана времени от постановки диагноза МДС — 22 нед. (диапазон 1–440 нед.; в среднем 63 нед.). У большинства пациентов МДС был первичным; однако 27% больных ранее получали активную терапию по поводу МДС (т. е. не только гемопозитивные факторы роста), которая включала цитостатики, иммуномодуляторы и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Распределение пациентов по категориям риска IPSS, определенным исследователями, было следующим: высокий (23%), промежуточный-2 (23%), промежуточный-1 (53%) и низкий (1%) риск. Независимый пересмотр показателя IPSS умеренно отличался от оценок исследователей, в основном за счет небольших различий в подсчете доли бластов в костном мозге: высокий (24%), промежуточный-2 (32%), промежуточный-1 (28%) и низкий риск (4%).

Исходно у 67% пациентов была необходимость в трансфузиях эритроцитов, а у 15% — тромбоцитов. У 50% больных, данные которых были пригодны для оценки, имелись цитогенетические аномалии до лечения. Стратификация цитогенетических изменений по категориям риска IPSS, выполненная исследователями, была следующей: низкий риск — 49% случаев, промежуточный — 15% и высокий — 29%; у 6% участников исследования кариотипирование выполнить не удалось или его данные были недоступны. Характеристики пациентов перечислены в табл. 1.

Ответ

У 32 из 99 больных наступила ПР ($n = 17$) или кПР ($n = 15$; ОЧР 32%; 95% ДИ 23–43%), и еще у 18 пациентов отмечено ГУ (общая частота улучшения 51%; 95% ДИ 40–61%; табл. 2). Стабилизация заболевания (СЗ) или более благоприятный эффект наступили у 75% больных. При использовании критериев IWG 2000 г. общая частота улучшения составила 43% (95% ДИ 34–54%), включая 15 пациентов с ПР.

Из 50 пациентов с клиническим улучшением начальный ответ был зафиксирован к концу 2-го цикла в 82% случаев (рис. 1). Из 50 пациентов с клиническим улучшением у 54% наилучший ответ отмечен во время первых двух циклов. Медиана времени до начального ответа составила 1,7 мес. (95% ДИ 36–53 дня), медиана продолжительности улучшения была равна 10 мес. (нижняя граница 95% ДИ 204 дня, верхняя — не поддается оценке). У пациента, который продолжал получать децитабин на момент прекращения сбора данных, продолжительность ответа достигла 17 мес.

Анализ ответа в зависимости от подтипа МДС приведен в табл. 3. Активность децитабина отмечена в разных группах риска, выделенных исследователями по IPSS: общая частота улучшения в группе промежуточного риска-1 составила 50%, промежуточного риска-2 — 61%, высокого риска — 43%. В каждой группе риска по IPSS, выделенной независимыми экспертами, активность децитабина

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	абс.	%
Число пациентов (ИТ)	99	
Возраст, годы		
Средний	71	
Медиана	72	
Диапазон	34–87	
Мужчины	71	72
Этническая принадлежность		
Белые	86	87
Чернокожие	6	6
Азиаты/другие/смешанные	7	7
Общее состояние по шкале ECOG, баллы		
0	37	37
1	51	52
2	11	11
Время от постановки диагноза до введения 1-й дозы децитабина, нед.		
Среднее	63	
Медиана	22	
Диапазон	1–440	
Тип МДС		
Первичный	88	89
Вторичный	11	11
Активная терапия МДС в анамнезе ^a	27	27
Цитостатики	14	14
Иммуносупрессивные средства	14	14
Трансплантация ГСК	1	1
Классификация FAB ^b		
РА плюс РАКС ^c	37	37
РАИБ плюс РАИБ-Т	51	52
ХММЛ	11	11
Категория риска по IPSS ^{d,e}		
Низкий	1	1
Промежуточный-1	52	53
Промежуточный-2	23	23
Высокий	23	23
Цитогенетическая классификация риска		
Низкий	49	49
Промежуточный	15	15
Высокий	29	29
Неизвестен	6	6
Кариотип		
Нормальный	44	44
Делеция 5q	12	12
Делеция 20q	3	3
Моносомия по хромосоме 7	18	18
Сложный	19	19
+8	10	10
-Y	5	5
Другой	13	13
Не оценен	6	6
Миелобласты		
< 5%	42	42
От 5 до < 10%	13	13
От 10 до < 20%	33	33
≥ 20%	10	10
Неизвестно	1	1

Сокращения: ИТ — intent to treat; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; РА — рефрактерная анемия; РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; РАИБ-Т — рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации в острый лейкоз.

^a Больные могли получать в анамнезе более одного вида активной терапии МДС, в которую входят цитостатики (гидроксимочевина [6%], citarabin [5%], триоксид мышьяка [3%], бортезомиб, циклофосфамид, даунорубин, идарубин, облимерсен натрий [все — 1%]), иммуномодуляторы (антигипоцитаринный иммуноглобулин [1%], циклоспорин [4%], леналидомид [3%], талидомид [9%]) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [1%]. Помимо этих видов терапии 65% пациентов получали в прошлом средства, стимулирующие эритропоэз (эпоэтин или дарбэпоэтин).

^b Пересмотр экспертами типов МДС согласно классификации FAB: РА и РАКС (23%), РАИБ и РАИБ-Т (57%), ХММЛ (8%).

^c Включали пациентов, которым требовались трансфузии эритроцитов.

^d Пересмотр экспертами категории риска по IPSS: низкий (4%), промежуточный-1 (28%), промежуточный-2 (32%), высокий (24%).

^e Баллы по IPSS вычисляли для всех участников исследования, в т. ч. для пациентов со вторичными МДС или получавших ранее терапию.

Таблица 2. Ответ на децитабин по критериям IWG 2006 г.

Ответ	ИТТ (n = 99)	
	абс.	%
Общая частота полных ремиссий, ПР + кПР	32	32
Общая частота ремиссий, ПР + кПР + ЧР	32	32
Общая частота улучшения, ПР + кПР + ЧР + ГУ	50	51
Частота стабилизации заболевания или лучшего ответа, ПР + кПР + ЧР + ГУ + СЗ	74	75
ПР	17	17
кПР	15	15
ЧР	0	0
ГУ	18	18
СЗ	24	24
ПЗ	10	10
Оценить невозможно ^а	15	15

Сокращения: ИТТ — intent to treat; ПЗ — прогрессирование заболевания.
^а Оценить результат лечения было невозможно у 15 больных, т. к. у них отсутствовали результаты исследования костного мозга и/или общего анализа крови после начала терапии децитабином. В частности, у 5 пациентов после включения в исследование обнаружили сопутствующие заболевания (метастатический рак легкого, острый респираторный дистресс-синдром в анамнезе, легочный фиброз и кардиомиопатия), что привело к их раннему исключению из исследования и помешало оценить ответ; 5 пациентов выбыли по административным причинам (т. е. по решению самого больного или его семьи), и у них отсутствовали данные по нежелательным явлениям; у 5 больных нежелательные явления возникли до первого исследования костного мозга (проводимого после начала терапии), и эти пациенты были исключены по решению исследователя.

была близкой приведенным выше значениям (см. табл. 3). У больных ХММЛ (n = 11) общая частота улучшения достигла 73 %.

Улучшение наблюдалось независимо от времени, прошедшего с момента выявления МДС (до 1 года — 56 % [22 % ПР]; 1 год и более — 42 % [8 % ПР]), но если этот промежуток превышал 1 год, улучшение отмечалось реже. У 72 больных, которые ранее не получали активной терапии МДС, общая частота улучшения составила 53 %, в т. ч. было получено 14 ПР (19 %), 11 кПР (15 %) и 13 ГУ (18 %); у пациентов, ранее получавших активное лечение, общая частота улучшения равнялась 44 %, включая 3 ПР (11 %), 4 кПР (15 %) и 5 ГУ (19 %).

Цитогенетический ответ можно было оценить у 33 участников исследования (т. е. у них имелись исходные данные, свидетельствующие о цитогенетических аномалиях, а также результаты хотя бы одного исследования костного мозга после начала лечения). Общая частота цитогенетического ответа в этой подгруппе составила 52 %; зафиксировано 11 цитогенетических полных ответов и 6 — частичных (снижение числа аномальных метафаз более чем на 50 %). Медиана времени до наступления цито-

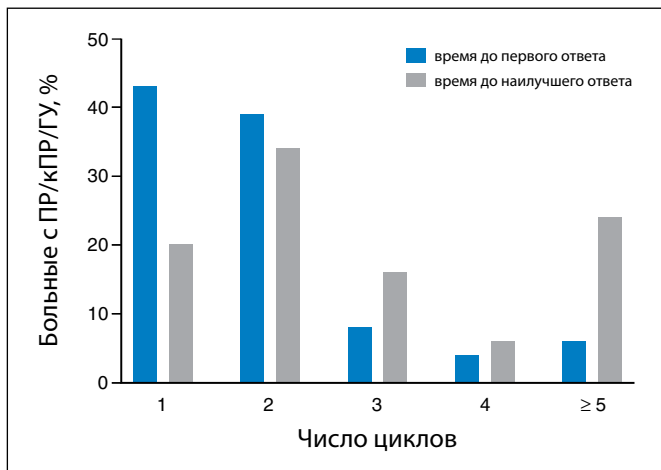


Рис. 1. Время до первого, а также наилучшего ответа в зависимости от числа циклов (n = 50)

Таблица 3. Общее улучшение (критерии IWG 2006 г.) в зависимости от подгруппы

Подгруппа	Пациенты с общим улучшением (ПР + кПР + ЧР + ГУ)	Общее число пациентов в подгруппе	%
Время от постановки диагноза до введения 1-й дозы децитабина, годы			
< 1	35 ^d	63	56
> 1	15	36	42
Тип МДС			
Первичный	45 ^d	88	51
Вторичный	5	11	45
Терапия, модифицирующая МДС, в анамнезе^а			
Да	38 ^d	72	53
Нет	12	27	44
Классификация FAB^b			
РА + РАКС ^c	15 ^d	37	40
РАИБ + РАИБ-Т	27	51	53
ХММЛ	8	11	73
Категория риска по IPSS^{e,f}			
Промежуточный-1	26 ^d	52	50
Промежуточный-2	14	23	61
Высокий	10	23	43
Цитогенетическая классификация риска			
Низкий	26 ^d	49	53
Промежуточный	10	15	67
Высокий	12	29	41

Сокращения: РА — рефрактерная анемия; РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; РАИБ-Т — рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации в острый лейкоз.
^а Пациенты могли получать в анамнезе более одного вида терапии, модифицирующей течение заболевания.
^б Частота улучшения по оценке внешних экспертов: РА + РАКС (30 %), РАИБ + РАИБ-Т (56 %), ХММЛ (75 %).
^в Больных с РА или РАКС включали в исследование, только если у них имелась зависимость от трансфузий.
^г Различия в общей частоте улучшения между подгруппами не достигали статистически значимого уровня.
^е Показатель IPSS вычисляли для всех пациентов, в т. ч. имеющих вторичные МДС или получавших терапию по поводу МДС в анамнезе.
^ф Частота улучшения, по мнению внешних экспертов, в зависимости от категории риска по IPSS: промежуточный-1 (46 %), промежуточный-2 (59 %), высокий (50 %).

генетического ответа составила 2,3 мес., что совпадало со временем первого взятия костного мозга после начала лечения. Из 17 больных с цитогенетическим ответом у 76 % имелся клинический ответ (ПР или кПР), а у 53 % результат исследования исходного кариотипа попадал в категорию высокого риска по IPSS.

Выживаемость

1-летняя выживаемость у больных, получавших децитабин, составила 66 %. Медиана продолжительности жизни была равна 19,4 мес. (нижняя граница 95% ДИ 15 мес., верхняя — не поддается вычислению). На момент окончания сбора данных 42 пациента умерли, а 57 — оставались живы, 13 из них все еще получали децитабин. Выживаемость в зависимости от подтипа МДС по классификации FAB и балла по IPSS изображена на рис. 2.

Лечение децитабином

Медиана полученных циклов терапии децитабином была равна 5 (диапазон 1–17 циклов), причем 38 % пациентов получили 8 циклов и более. Всего было начато 619 циклов, и все пять доз децитабина были введены в 98 % циклов. В соответствии с использованной в настоящем исследовании схеме медиана длительности цикла составила 28 дней.

В ходе исследования по различным причинам лечение прекратило 87 % пациентов: прогрессирование заболевания

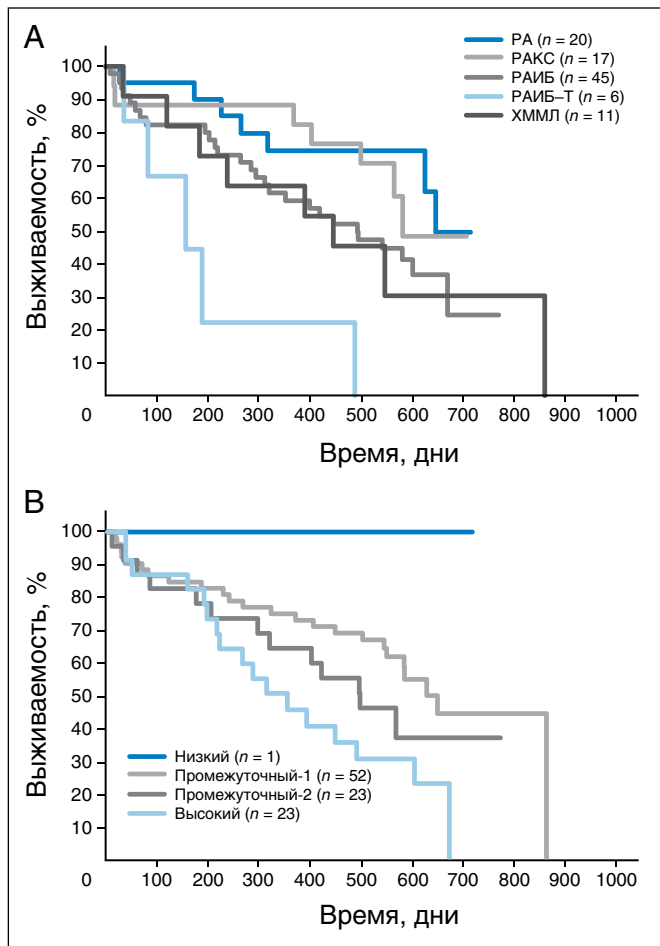


Рис. 2. Анализ выживаемости по методу Каплана—Мейера у пациентов, стратифицированных (А) согласно подтипу МДС по классификации FAB и (В) согласно категории риска по IPSS. РА — рефрактерная анемия; РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; РАИБ-Т — рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации.

(19 %); решение исследователя, обычно вследствие недостаточного ответа (18 %); нежелательные явления (15 %); решение больного (13 %); смерть (12 %); невыполнение назначений (1 %); другие причины (8 %).

Трансфузионный статус

Из 66 больных, которые исходно нуждались в трансфузиях эритроцитов, 22 (33 %) пациента в ходе исследования стали независимыми от трансфузий. Хотя в первых циклах возросла потребность в трансфузиях эритроцитов, в последующих циклах стала увеличиваться независимость от трансфузий (рис. А1 приложения, доступного только через Интернет). Из 15 больных, исходно зависящих от переливания тромбоцитов, у 6 (40 %) пациентов в ходе исследования необходимость в таких трансфузиях отпала.

Нежелательные явления

Как и ожидалось, самым частым осложнением стала цитопения (табл. 4). Нейтропения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения и анемия III степени и выше, расцененные по крайней мере как возможно связанные с децитабином, возникли у 31, 18, 14 и 12 % пациентов соответственно. Большинство случаев фебрильной нейтропении наблюдалось во время первого цикла (10 % пациентов); в последующих циклах это осложнение встречалось реже. Негематологические нежелательные явления III степени и выше включали пневмонию (11 %) и слабость (5 %). Из 619 проведенных циклов 198 (32 %) были отсрочены, преимущественно из-за миелосупрессии; медиана времени от-

срочки составила 8 дней. Число госпитализаций было равно 119 (госпитализацией сопровождалось 19 % циклов). Этот результат практически идентичен данным более раннего одноцентрового исследования, в котором госпитализация потребовалась в 18 % из 622 циклов. В тот или иной момент нашего исследования госпитализировались 65 % пациентов (большинство — во время 1-го или 2-го цикла), тогда как в одноцентровом исследовании было госпитализировано 66 % участников.

У большинства пациентов с инфекционными осложнениями имелись дополнительные факторы, повышающие риск инфекций, в т.ч. существовавшая до лечения тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или инфекции, связанные с заболеванием, в анамнезе. 11 (11 %) больных умерли в течение 30 дней от введения децитабина. В 5 из этих случаев местный исследователь определил, что смерть не связана с децитабином (прогрессирование заболевания у 5 больных; пневмония, инфаркт миокарда у 1 пациента; сердечная недостаточность еще у 1 пациента). У остальных 6 участников имелись смертельные нежелательные явления, которые исследователи расценили как возможно связанные с исследуемым лечением. В эту категорию вошли пневмония ($n = 2$), сепсис ($n = 2$), печеночная недостаточность ($n = 1$) и субдуральное кровоизлияние ($n = 1$). Из 11 умерших пациентов семеро получили только 1 цикл терапии, двое — 3 цикла, один — 4 цикла и один — 7 циклов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Амбулаторная схема введения децитабина, использованная в настоящем исследовании, дала общую частоту улучшения по критериям IWG 2006 г., равную 51 %, причем ответ наблюдался при всех подтипах МДС. Следует отметить, что у 52 % пациентов заболевание длилось более 1 года, у 37 % в анамнезе имелась терапия МДС и у 12 % — вторичный МДС. Наблюдалась тенденция к повышенной частоте ответов у пациентов без этих характеристик; как и в более раннем исследовании, вероятность ответа на децитабин была выше при более короткой продолжительности заболевания.¹⁵ Это свидетельствует о том, что больные МДС способны отвечать на децитабин независимо от подтипа МДС и факторов риска, но получение ответа более ве-

Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие минимум у 10 % пациентов

Явления	Число пациентов, %	
	I–II степень	≥ III степень
Гематологические		
Нейтропения	1	31
Тромбоцитопения	2	18
Фебрильная нейтропения	3 ^a	14
Анемия	5	12
Негематологические		
Слабость	26	5
Тошнота	26	1
Лихорадка	17	0
Диарея	12	0
Снижение аппетита	12	0
Запор	11	0
Пневмония	1	11
Рвота	10	1
Озноб	10	0

^a Фебрильная нейтропения I степени по оценке исследователей; один пациент не соответствовал температурным критериям Common Toxicity Criteria for Adverse Events, версия 3.0; еще у двух больных наличие фебрильной нейтропении было невозможно подтвердить.

роятно, если лечение начато на более ранних этапах заболевания.

Прямое сравнение настоящего исследования с остальными, в которых изучались другие гипометилирующие агенты, затрудняется различиями в выборках больных, предшествующей терапии и другими факторами. Несмотря на перечисленные препятствия, сравнение результатов настоящего исследования и более ранних испытаний децитабина свидетельствует, что общая частота улучшения по критериям IWG 2000 г., равная в данном исследовании 43 %, превосходит результаты исследования III фазы, которое привело к одобрению децитабина FDA (общая частота улучшения по критериям IWG 2000 г. — 30 %).⁸ Настоящее многоцентровое исследование также подтвердило клиническую эффективность 5-дневного режима введения децитабина, описанную в одноцентровом исследовании Kantarjian et al.⁹ Однако ОЧР в нашем исследовании (17 % ПР + 15 % кПР + 0 % ЧР = 32 %) существенно отличается от этого показателя (39 % ПР + 22 % кПР + 1 % ЧР = 62 %) в одноцентровом исследовании, полученного при использовании той же самой дозы и режима введения децитабина, несмотря на то что в одноцентровом исследовании чаще, чем в нашем, участвовали пациенты с более высоким риском (соответственно, вторичные МДС 32 vs 11 %, промежуточный-2 или высокий риск по критериям IPSS 66 vs 46 %). Кроме неотъемлемых различий между одно- и многоцентровыми исследованиями вклад в это несходство результатов могли внести отбор пациентов или особенности врачебной тактики: медиана числа циклов в нашем исследовании составила 5, в одноцентровом — 9; в одноцентровом исследовании была выше доля подлежащих оценке больных, которые получили по меньшей мере 2 цикла терапии; в нашем исследовании для коррекции связанной с лечением цитопении использовалась отсрочка введения препарата, а в одноцентровом — снижение дозы. Кроме того, в одноцентровом исследовании антимикробная профилактика проводилась обязательно, а наши исследователи прибегали к использованию такой профилактики с разной частотой.

Частота цитогенетических ответов, равная 52 %, близка к показателю (51 %), полученному в одноцентровом исследовании, и наводит на мысль о том, что децитабин может изменять естественное течение МДС. Интересно отметить, что наиболее высокая частота улучшения (73 %) наблюдалась у больных ХММЛ; особенно обнадеживающе эта цифра выглядит при сравнении с частотой улучшения, полученной в более ранних исследованиях.^{8,11,12}

ОЧР (ПР + ЧР), равная 32 %, в настоящем многоцентровом исследовании включает категорию кПР — одно из наиболее важных добавлений к критериям IWG 2006 г. по сравнению с критериями 2000 г. Клиническая значимость кПР неясна, однако она может иметь значение при аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток, когда децитабин может быстро снизить число миелобластов перед началом режима кондиционирования, причем с меньшим риском, чем более интенсивные режимы.

У пациентов, ответивших на децитабин, эффект обычно наступал быстро: в 82 % случаев первое улучшение отмечалось к концу 2-го цикла. Хотя ранняя диагностика улучшения полезна с клинической точки зрения, до сих пор невозможно предсказать, кто из пациентов в конце концов ответит на лечение. Кроме того, 24 % больных для того, чтобы получить наилучший ответ, потребовалось более 5 циклов. Следовательно, перед тем как принять решение об отмене терапии, нужно проводить ее достаточно долго. Как только ответ получен, для его поддержки может потребоваться непрерывная терапия.¹³

Частота фебрильной нейтропении достигла 14 %, и по меньшей мере два летальных исхода были обусловлены инфекцией. Хотя антимикробная профилактика не была обязательным требованием протокола, у пациентов, получавших децитабин, о ней не следовало забывать, особенно если начало терапии совпало с нейтропенией.¹⁴

Подведем итог: описанная альтернативная схема введения децитабина приводит к клиническому улучшению у значительной доли больных МДС и может применяться амбулаторно. Эффективность и безопасность этой схемы сравнимы с аналогичными показателями для схемы, одобренной FDA, а введение децитабина вне стационара повышает удобство для пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «C», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Julie S. Larsen, MGI Pharma (C); Michael T. Cullen, MGI Pharma (C) **Консультант или советник:** Maria R. Baer, MGI Pharma (C); Lucy A. Godley, MGI Pharma (C); Sujata Arora, MGI Pharma to AroraConsultingGroup (C) **Владелец акций:** Julie S. Larsen, MGI Pharma **Гонорары:** Maria R. Baer, MGI Pharma; James L. Slack, MGI Pharma **Средства на исследование:** Maria R. Baer, MGI Pharma; Guillermo Garcia-Manero, MGI Pharma; Hagop Kantarjian, MGI Pharma **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: David P. Steensma, Julie S. Larsen, Michael T. Cullen, Hagop Kantarjian

Финансовая поддержка: Michael T. Cullen

Административная поддержка: Julie S. Larsen, Michael T. Cullen

Предоставление материалов исследования или больных: David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero

Сбор и обработка данных: David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Michael T. Cullen

Анализ и интерпретация данных: David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Maher Albitar, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Michael T. Cullen, Hagop Kantarjian

Подготовка рукописи: David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Hagop Kantarjian

Окончательное одобрение рукописи: David P. Steensma, Maria R. Baer, James L. Slack, Rena Buckstein, Lucy A. Godley, Guillermo Garcia-Manero, Maher Albitar, Julie S. Larsen, Sujata Arora, Michael T. Cullen, Hagop Kantarjian

ЛИТЕРАТУРА

1. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes, V. 4:2006. National Comprehensive Cancer Network, 2006. <http://www.nccn.org>
2. Santini V, Kantarjian HM, Issa JP: Changes in DNA methylation in neoplasia: Pathophysiology and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 134:573-586, 2001
3. Leone G, Teofili L, Voso MT, et al: DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 87:1324-1341, 2002
4. Jones PA, Taylor SM: Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell* 20:85-93, 1980
5. Pinto A, Zagonel V: 5-Aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) and 5-azacytidine in the treatment of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: Past, present and future trends. *Leukemia* 7:51-60, 1993 (suppl 1)
6. Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G, et al: An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS: The experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* 84:9-17, 2005 (suppl 13)
7. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al: Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 96:3671-3674, 2000
8. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al: Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer* 106:1794-1803, 2006
9. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al: Results of a randomized study of three schedules of low-dose decitabine in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 109:52-57, 2007
10. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al: Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 108:419-425, 2006
11. Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, et al: Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* 109:713-717, 2007
12. Wijermans PW, Ruter B, Baer MR, et al: Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Res* 34:587-591, 2008
13. Ru. ter B, Wijermans PW, Lubbert M: Superiority of prolonged low-dose azanucleoside administration? Results of 5-aza-2'-deoxycytidine retreatment in high-risk myelodysplasia patients. *Cancer* 106:1744-1750, 2006
14. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al: Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: A meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 94:3230-3246, 2002
15. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al: Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 109:265-273, 2007



Адьювантная терапия низкими дозами интерферона альфа-2b в сочетании или без модифицированной высокодозной терапии интерфероном альфа-2b в качестве индукции у больных с меланомой без поражения лимфоузлов: проспективное рандомизированное многоцентровое исследование Dermatologic Cooperative Oncology Group

Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Knuth Rass, Ruthild Linse, Jens Ulrich, Rudolf Stadler, Matthias Volkenandt, Stephan Grabbe, Ulrike Proske, Dirk Schadendorf, Norbert Brockmeyer, Thomas Vogt, Rainer Rompel, Roland Kaufmann, Martin Kaatz, Helmut Naher, Peter Mohr, Thomas Eigentler, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe

РЕФЕРАТ

Цель

Интерферон-альфа (ИФН- α) обладает доказанной клинической эффективностью при адьювантном лечении меланомы с высоким риском рецидивирования, однако оптимальные дозы и продолжительность терапии этим препаратом окончательно не определены. Выдвинуто предположение о том, что индукционная фаза с в/в введением высоких доз ИФН- α может повысить клиническую эффективность.

Характеристика больных и методы исследования

Для оценки роли модифицированной индукционной терапии высокими дозами ИФН- α Dermatologic Cooperative Oncology Group провела проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, в котором участвовало 647 больных с резецированной первичной меланомой толщиной более 1,5 мм без поражения лимфоузлов. Группа А получала модифицированную 4-недельную индукционную терапию высокими дозами ИФН- α -2b: 10 млн МЕ/м² в/в 5 раз в неделю в течение 2 нед. и 10 млн МЕ/м² п/к 5 раз в неделю в течение 2 нед., а затем ИФН- α -2b в низких дозах (3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю) в течение 23 мес. Группа В получала только ИФН- α -2b в низких дозах (3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю) в течение 24 мес.

Результаты

Результаты лечения были оценены у 650 пациентов. Отмечено 92 рецидива болезни у 321 больного, получавшего высокодозную индукционную фазу, и 95 — у 329 больных, получавших только низкие дозы ИФН- α . 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе А составила 68%, в группе В — 67,1%. Аналогично этому смертность от меланомы в обеих группах была сопоставимой: 5-летняя общая выживаемость в группе А составила 80,2%, в группе В — 82,9%.

Заключение

Добавление 4-недельной высокодозной индукционной фазы к 2-летнему курсу адьювантного лечения низкими дозами ИФН- α -2b не повышает клинической эффективности терапии.

J Clin Oncol 27:3496-3502. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в ранней диагностике и лечении злокачественной меланомы, метастазы по-прежнему остаются основной проблемой, часто ведущей к смерти больных. В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что интерферон-альфа (ИФН- α) обладает клинической эффективностью при адьювантном лечении меланомы кожи с высоким риском рецидивирования при использовании как в высоких,¹⁻³ так и в низких дозах.⁴⁻⁵ Однако в других исследованиях эффективность низких доз ИФН- α продемонстрировать не удалось,^{6,7} а результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что высокие дозы ИФН- α эффективнее, чем низкие, по таким показателям, как увеличение продолжительности жизни без рецидивов и/или общей продолжительности жизни.³ Результаты долгосрочного наблюдения⁸ и недавно проведенного метаанализа⁹⁻¹¹ не позволяют четко подтвердить этого мнения. Таким образом, оп-

тимальные дозы и продолжительность терапии ИФН- α окончательно не определены.^{12,13}

Высказано предположение о том, что основным фактором увеличения безрецидивной и общей выживаемости в исследованиях Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) могла быть высокодозная индукционная фаза продолжительностью 4 нед., использовавшаяся в оригинальной схеме терапии.¹ Поэтому мы изучили эффективность добавления модифицированной высокодозной индукционной терапии ИФН- α к традиционной схеме лечения низкими дозами ИФН- α , одобренной в Европе, и сравнили полученные данные с результатами применения традиционной схемы лечения низкими дозами ИФН- α без индукционной высокодозной фазы у больных с меланомой без поражения лимфоузлов из групп среднего и высокого риска рецидивирования.

Использовавшаяся нами высокодозная индукционная схема предусматривала снижение дозы на 50% по сравнению с одобренной; кроме того, ИФН- α вводили двумя разными

Departments of Dermatology at University of Kiel, Kiel; University of Homburg/Saar, Homburg; Helios Klinikum Erfurt, Erfurt; University of Magdeburg, Magdeburg; Johannes Wessling Hospital Minden, Minden; University of Munich, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich; University of Mainz, Mainz; University of Essen, Essen; University of Dresden, Dresden; University of Mannheim, Mannheim; University of Bochum, Bochum; University of Regensburg, Regensburg; Municipal Hospital Kassel, Kassel; University of Frankfurt/Main, Frankfurt; University of Jena, Jena; University of Heidelberg, Heidelberg; Elbeklinikum Buxtehude, Buxtehude; University of Tübingen, Tübingen, Germany.

Получено 7 декабря 2008 г.; одобрено 9 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 11 мая 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантами от Schering-Plough.

Частично доложено на 38-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology, 18–21 мая 2002 г., Орландо, США (abstract 1373).

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

По поводу репринтов просьба обращаться к Axel Hauschild, MD, Department of Dermatology, University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelmstr 7, D-24105 Kiel, Germany; e-mail: ahauschild@dermatology.uni-kiel.de.

Приложение включено в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) приложение не включено.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2721-3496/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3892

ми путями: в течение 2 нед. — внутривенно, затем в течение 2 нед. — подкожно. Мы модифицировали высокодозную схему индукции, использованную в исследованиях ESOГ, в связи с тем, что эта схема получила разрешение на применение в Европе лишь за несколько месяцев до начала нашего исследования и большинство исследовательских центров не имело опыта применения высоких доз ИФН-α, а также коррекции соответствующих токсических явлений. Решение об использовании сниженных доз ИФН-α на этапе индукции было единодушным, т. к. в исследовании ESOГ 1684 у 37 % больных потребовались снижение дозы ИФН-α или отсрочка введения, а у 67 % пациентов наблюдались токсические явления III степени и выше, в т. ч. расстройства, угрожающие жизни (9 % участников), и смерть от токсических явлений (2 случая) на раннем этапе исследования.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения и исключения

В период с октября 1997 г. по ноябрь 2001 г. в исследовании, проводившееся Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG), включено 674 пациента в возрасте от 19 до 94 лет с диагнозом первичной меланомы кожи толщиной более 1,5 мм (рис. 1). Больных с метастазами в лимфоузлах не включали. Поражение лимфоузлов определяли клиническими методами или при морфологическом исследовании сторожевого лимфоузла либо материала, полученного в ходе плановой лимфодиссекции. В исследовании не принимали участия лица с меланомой глаз или слизистых оболочек, а также пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями — аутоиммунными расстройствами, тяжелыми нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психическими расстройствами — или вероятно имеющие иные метастатические опухоли помимо меланомы.

Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвовавших исследовательских центров. Все больные дали информированное согласие до рандомизации, которая проводилась централизованно в Университетской клинике г. Киль, Германия.

Лечение ИФН-α-2b

В результате рандомизации больных распределили на две группы. В группе А пациенты получали ИФН-α-2b (Интрон А; Essex Pharma GmbH, Мюнхен, Германия) по 10 млн МЕ/м² в/в 5 раз в неделю в течение 2 нед., затем — в дозе 10 млн МЕ/м² п/к в течение 2 нед. На протяжении оставшихся 23 мес. ИФН-α-2b вводили по 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю. Пациенты в группе В получали ИФН-α-2b по 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 24 мес. (рис. 2). Общая доза ИФН в группе А составила 200 млн МЕ/м² в индукционную фазу + 900 млн МЕ в поддерживающую фазу, в группе В — 936 млн МЕ на протяжении 2 лет лечения.

Клиническое обследование

Для выявления метастазов клиническое обследование на протяжении первых 3 лет проводили каждые 3 мес., далее — каждые 6 мес.

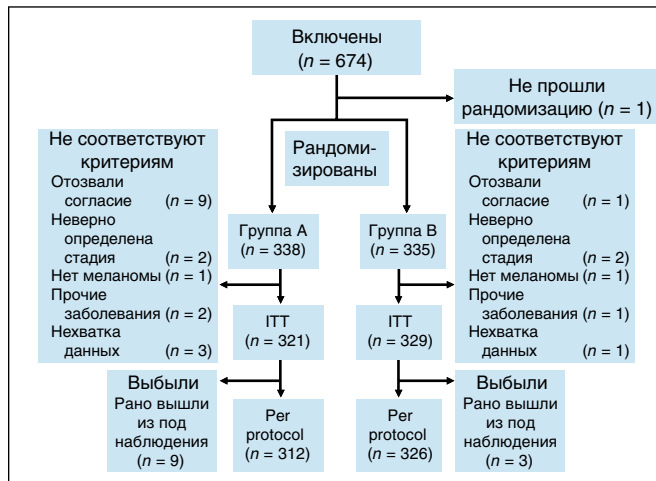


Рис. 1. Ход исследования. ИТТ (intent-to-treat) — выборка больных, которым было начато исследуемое лечение; per protocol — выборка больных, которые достаточно строго следовали протоколу

Лучевые исследования (рентгенография грудной клетки и КТ или УЗИ живота) выполняли ежегодно на протяжении 5 лет наблюдения. УЗИ лимфоузлов в период проведения исследования (1997–2001 гг.) в Германии широко не использовалось, в связи с чем в большинстве исследовательских центров оно применялось только в отдельных случаях для уточнения результатов клинического обследования.

Качество жизни, связанное со здоровьем

Качество жизни оценивали с помощью опросника С30, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака.¹⁴ Этот вопросник, включающий 30 пунктов, на протяжении первых 3 лет пациенты заполняли каждые 3 мес., далее — 2 раза в год. Результаты оценки качества жизни будут опубликованы в отдельной статье.

Безопасность и корректировка доз

Все нежелательные явления учитывали и классифицировали в соответствии с критериями ВОЗ. При развитии нежелательных явлений III степени и выше высокие дозы ИФН снижали до 5 млн МЕ/м²; если нежелательное явление III степени и выше сохранялось, ИФН отменяли. В случае низкодозной терапии уменьшение доз ИФН не допускалось, но можно было приостановить лечение на срок до 2 нед. за 24 мес.

Статистический анализ

Размер выборки рассчитали таким образом, чтобы выявить возможное 10%-е улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных, получавших высокодозное лечение, по сравнению с ожидаемой 70%-й БРВ при низкодозном лечении. При 5%-м уровне значимости (α) для 80%-й статистической мощности (β = 0,2) в каждой группе должно было быть по 296 пациентов. Чтобы компенсировать ожидаемое выбывание, равное 10 %, в исследование включили 658 больных.

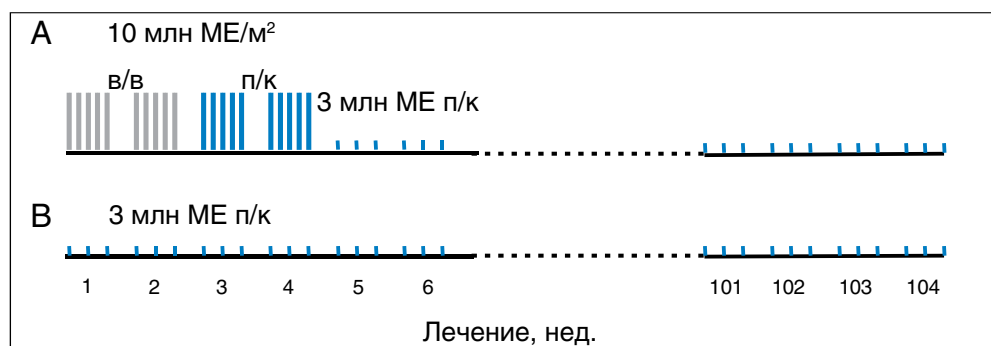


Рис. 2. Схема лечения. Высокие столбики соответствуют 10 млн МЕ/м² интерферона альфа-2b в/в (желтые) или п/к (синие). Низкие столбики соответствуют низким дозам интерферона (3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю). (А) группа А, (В) группа В

Распределение прогностических факторов между группами сравнивали с помощью критериев χ^2 , t или U (Уилкоксона, Манна и Уитни), в зависимости от того, какой из них подходил для конкретной ситуации. Для оценки эффекта лечения общую выживаемость (ОВ) рассчитывали по методу Каплана—Мейера и сравнивали с помощью лог-рангового критерия. То же самое сделано для БРВ и выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ). 5-летнюю выживаемость рассчитывали с помощью таблиц дожития. Для оценки влияния различных факторов на выживаемость в многомерной модели использовали регрессионную модель Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Основные сведения о больных приведены в табл. 1. Обе группы были хорошо сбалансированы по всем демографическим показателям, а также возможным прогностическим факторам; статистически значимых различий между группами не выявлено, в т. ч. толщина опухоли и уровень инвазии в обеих группах были сопоставимы.

Способ оценки лимфоузлов

Поскольку критерии включения допускали участие в исследовании больных, у которых по клиническим или гистологическим данным не было метастазов в лимфоузлах, в табл. 2 сравниваются способы оценки лимфоузлов в изучаемых группах. В обеих группах частота использования разных методов оценки была сходной: на момент начала исследования поражение лимфоузлов более чем в 50 % случаев было оценено только

клинически. Приблизительно у 37 % пациентов в каждой группе была выполнена биопсия сторожевого лимфоузла и лишь у небольшой части пациентов в группах А и В (7,5 и 6,1 % соответственно) — плановая лимфодиссекция. Сравнение групп по прогностическим показателям показало, что в группе больных без лимфодиссекции средняя толщина первичной опухоли была значительно больше (3,4 vs 2,9 мм; $p < 0,01$).

Лечение

Лечение могло быть начато у 328 из 338 пациентов группы А и у 331 из 335 — группы В. Среди этих больных у 7 человек в группе А и у 2 — в группе В выявлено несоответствие критериям включения, в результате чего популяция «intent-to-treat» составила 650 человек (группа А — 321, группа В — 329). Подробная характеристика, включая причины отказа от лечения, приведена на рис. 1. Еще 12 больных в дальнейшем выбыли из исследования, таким образом, группа пациентов, которым лечение проведено в полном соответствии с протоколом (популяция «per-protocol»), составила 338 человек.

Токсичность и побочные эффекты

В целом большинство лабораторных и клинических побочных эффектов относилось к легкой или умеренной степени. Наиболее часто (> 10 %) встречались гриппоподобный синдром, лейкопения, нейтропения и повышение активности печеночных ферментов; статистически значимых различий между группами по этим показателям не было. В табл. 3 приведены клинически значимые нежелательные явления умеренной и тяжелой (III и IV) степени. Примечательно, что высокодозная химиотерапия не приводила к статистически значимому увеличению частоты нежелательных явлений, за исключением слабости III степени, которая развивалась у 4,6 % больных в группе А и у 1,8 % — в группе В ($\chi^2 p = 0,04$).

Необходимость в коррекции доз возникла у 26 больных, получавших высокодозную индукционную химиотерапию. В связи с побочными эффектами лечение прекращено досрочно у 139 больных (76 — в группе А и 63 — в группе В; $\chi^2 p = 0,16$).

Тяжелая депрессия с суицидальными тенденциями (IV степень) отмечена у 4 больных в группе А и у 2 — в группе В; различия не были статистически значимыми в связи с малым числом случаев. В группе В 2 случая депрессии наблюдались во время высокодозной индукционной фазы.

Безрецидивная и общая выживаемость

Среди всех больных, которым было начато лечение, расчетная 5-летняя БРВ в группе А составила 68 %, в группе В — 67,1 % (рис. 3, А), различия оказались статистически незначимыми (лог-ранговое $p = 0,90$). 5-летняя ВБОМ (рис. 3, В) также была сходной в группах А и В без значимых различий в распределении (77,8 и 79,8 % соответственно; лог-ранговое $p = 0,68$).

Расчетная 5-летняя ОВ в группе А составила 80,2 %, в группе В — 82,9 %. Статистически значимых различий в распределении не выявлено (рис. 3, С; лог-ранговое $p = 0,66$).

Показатель	Высокодозная индукция + низкодозная поддерживающая терапия (n = 321)		Только низкодозная терапия (n = 329)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, годы					
Средний	52,2		53,0		НЗ
SD	13,0		12,9		
Диапазон	19–94		19–78		
Пол					
Мужчины	179	55,8	183	55,6	
Женщины	142	44,2	146	44,4	НЗ
Первичная опухоль					
ПРМ	92	28,7	105	31,9	
УМ	165	51,4	155	47,1	
АЛМ	3	0,9	4	1,2	
Прочее	21	6,5	17	5,2	
НК	40	12,4	48	14,6	НЗ
Локализация опухоли					
Голова/шея	37	11,5	34	10,3	
Туловище	123	38,3	144	43,8	
Верхние конечности	47	14,6	55	16,7	
Нижние конечности	108	33,6	88	26,7	
Неясная	6	1,9	8	2,4	НЗ
Толщина опухоли					
Средняя	3,18		3,17		НЗ
SD	2,1		2,0		
Медиана	2,50		2,50		НЗ
Степень инвазии по Кларку					
II	—		4	1,2	
III	58	18,4	56	17,3	
IV	230	72,8	228	70,4	
V	28	8,9	36	11,1	
Не определена	5	1,6	4	1,2	НЗ

Сокращения: SD — стандартное отклонение; НЗ — статистически незначимо; ПРМ — поверхностно распространяющаяся меланомы; УМ — узловая меланомы; АЛМ — акральная лентигозная меланомы; НК — неклассифицированная опухоль.

Метод	Высокодозная индукция + низкодозная поддерживающая терапия (n = 321)		Только низкодозная терапия (n = 329)	
	абс.	%	абс.	%
Биопсия сторожевого лимфоузла	121	37,8	122	37,0
Лимфодиссекция	24	7,5	20	6,1
Биопсию не проводили	176	54,8	187	56,8

Таблица 3. Нежелательные явления, связанные с лечением

Вид токсичности	Высокодозная индукция + низкодозная поддерживающая терапия (n = 321)				Только низкодозная терапия (n = 329)			
	III степень		IV степень		III степень		IV степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	0	0,0	0	0,0	2	0,6	0	0,0
Лейкопения	8	2,5	0	0,0	3	0,9	0	0,0
Нейтропения	4	1,2	0	0,0	3	0,9	0	0,0
Тромбоцитопения	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Повышение билирубина	0	0,0	0	0,0	1	0,3	0	0,0
Повышение АсАТ/АлАТ	3	0,9	6	1,9	12	3,6	5	1,5
Повышение щелочной фосфатазы	0	0,0	0	0,0	1	0,3	0	0,0
Слабость	15	4,6	0	0,0	6	1,8	0	0,0
Депрессия	13	4,0	5	1,5	13	3,9	2	0,6

Сокращения: АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

При анализе популяции «per-protocol» получены сходные результаты (БРВ — 67,7 и 66,8 %, ВБОМ — 77,7 и 79,6 %, ОВ — 79,8 и 82,2 % соответственно) без статистически значимых различий между группами.

Результаты лимфодиссекции

Исследование включало больных, у которых отсутствие метастазов в лимфоузлах было диагностировано либо клинически, либо гистологически (обычно при исследовании сторожевого лимфоузла, реже — после плановой лимфодиссекции). Одномерный анализ показал, что БРВ была значительно выше у пациентов, подвергшихся лимфодиссекции, по сравнению с пациентами, которым это вмешательство не проводилось (5-летняя БРВ составила 64,7 и 71,1 % соответственно; $p < 0,01$). Рецидивы преимущественно были обусловлены метастазами в регионарных лимфоузлах. Такой тип рецидивов отмечен у 23,4 % больных без лимфодиссекции и у 9,4 % пациентов, которым проводили удаление сторожевого лимфоузла или лимфодиссекцию ($p < 0,001$). Напротив, частота нетранзитных (6,6 и 6,3 %) и отдаленных (18,7 и 18,1 %) метастазов была близкой вне зависимости от выполнения лимфодиссекции или ее отсутствия. В результате опухолеспецифическая смертность оказалась практически одинаковой: 5-летняя ОВ у больных, которым удаляли сторожевой лимфоузел или выполняли лимфодиссекцию, составила 81 %, а у пациентов, которым удаление лимфоузлов не проводилось, — 81,4 %.

Регрессионный анализ по Коксу

Несколько факторов, связанных с БРВ или ОВ по данным одномерного анализа, было включено в модель логистической регрессии Кокса при заданном уровне значимости $p \leq 0,10$. Эти факторы охватывали глубину инвазии опухоли ($p < 0,0001$ для БРВ и ОВ), пол ($p = 0,05$ для БРВ и $p = 0,03$ для ОВ), возраст ($p < 0,01$ для БРВ и $p = 0,026$ для ОВ), удаление лимфоузлов ($p = 0,02$ для БРВ и $p = 0,43$ для ОВ) и локализацию опухоли ($p = 0,10$ для БРВ и $p = 0,08$ для ОВ). Вариант лечения также был включен в статистический анализ, но для этого фактора статистически значимой связи с БРВ или ОВ при одномерном анализе не выявлено. Многомерный анализ показал, что только глубина инвазии меланомы и возраст пациента на момент включения в исследование были независимыми статистически значимыми факторами, которые влияли на БРВ и ОВ (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель исследования заключалась в том, чтобы выявить преимущество добавления краткосрочной высокодозной индукционной фазы к традиционной адъювантной низкодозной терапии ИФН-α у больных с первичной меланомой и высоко-

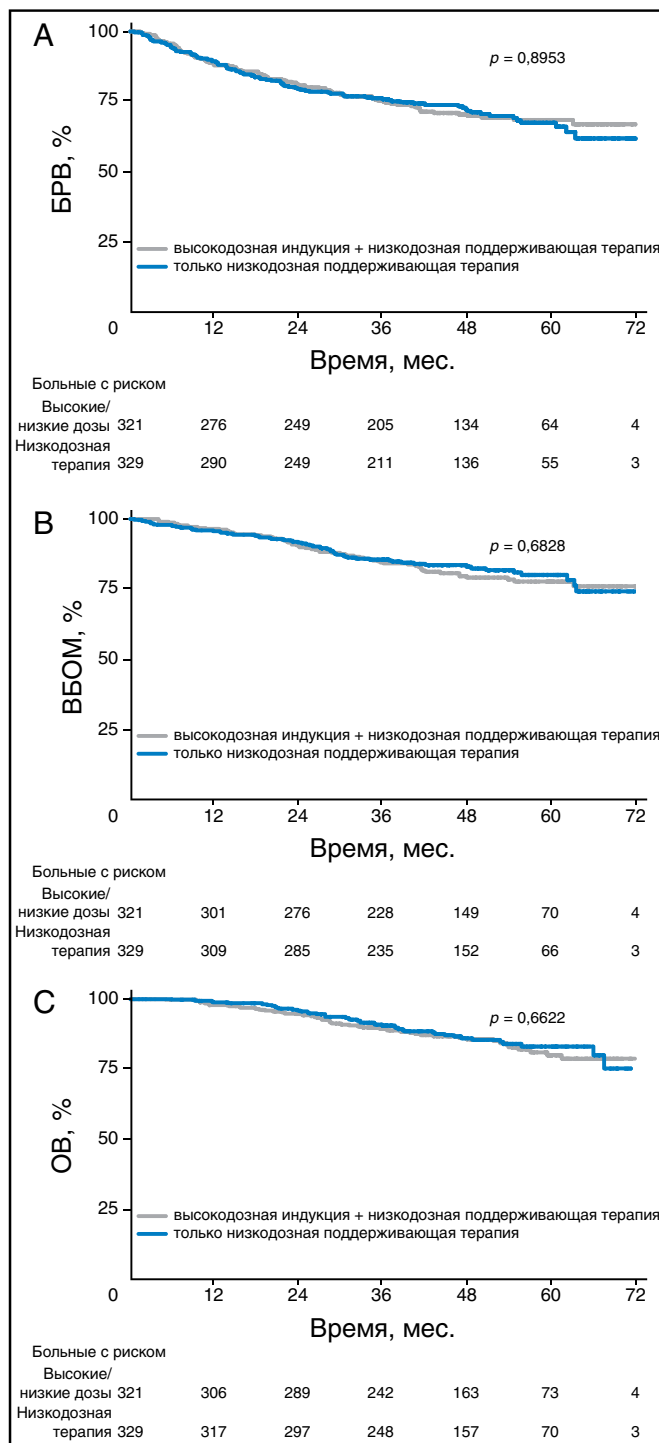


Рис. 3. Кривые Каплана—Мейера для (А) безрецидивной выживаемости (БРВ), (В) выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) и (С) общей выживаемости (ОВ). Значения p указывают на уровень статистической значимости, достигнутый при лог-ранговом тесте

Таблица 4. Регрессионный анализ по Коксу

Фактор	БРВ		ОВ	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст, годы	1,02	1,01–1,03 ^a	1,02	1,00–1,03 ^b
Толщина опухоли, мм	1,17	1,11–1,23 ^c	1,17	1,09–1,25 ^c
Пол	0,79	0,59–1,07	0,66	0,43–1,02
Лечение	1,00	0,75–1,33	0,86	0,57–1,30
Биопсия лимфоузла, проводили/не проводили	0,80	0,59–1,08	0,97	0,64–1,49
Первичная локализация				
Конечности	1,00		1,00	
Голова/шея	1,18	0,76–1,85	1,54	0,83–2,86
Туловище	0,74	0,52–1,45	0,95	0,58–1,56
Прочая	1,04	0,38–2,84	2,29	0,70–7,54

Сокращения: ОР — отношение рисков.
^a $p < 0,01$.
^b $p < 0,05$.
^c $p < 0,001$.

ким риском рецидивирования, но нам не удалось обнаружить статистически значимых различий в ОВ, БРВ или ВБОМ по сравнению с традиционным лечением.

Идея сравнения двух схем интерферонотерапии родилась в связи с очевидными разногласиями в интерпретации результатов проведенных ранее рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных сравнению высокодозной и низкодозной терапии ИФН- α у больных с меланомой и высоким риском рецидивирования. В исследовании ESOG 1684 ИФН- α -2b вводили в дозе 20 млн МЕ/м² в/в 5 раз в неделю в течение 4 нед., затем — по 10 млн МЕ/м² п/к 3 раза в неделю в течение 11 мес. Такая схема в настоящее время считается высокодозной. Исследование показало значительное повышение БРВ и ОВ в группе 280 пациентов с первичной меланомой, у которых имелись высокий риск рецидивирования (толщина опухоли более 4 мм) или III стадия с метастазами в лимфоузлах и резекцией в анамнезе.¹ Результаты исследования ESOG 1684 стали основанием для одобрения высоких доз ИФН- α для адьювантной терапии больных с меланомой и высоким риском рецидивирования.

В то же время выраженная токсичность высокодозной терапии ИФН- α послужила причиной проведения нескольких исследований, в которых сравнивали пониженные дозы ИФН- α у больных с высоким риском рецидивирования меланомы. В 1998 г. Grob et al.⁴ сообщили о значительном улучшении БРВ у 499 пациентов с первичной меланомой без поражения лимфоузлов и высоким риском рецидивирования, получавших ИФН- α -2a по 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения. В том же году Austrian Melanoma Collaborative Group подтвердила эти результаты, используя сходные дозы ИФН- α -2a в сравнении с наблюдением у 311 больных с первичной меланомой толщиной более 1,5 мм.⁵

В исследовании E1690 результат применения высоких и низких доз ИФН- α -2b сравнивался с наблюдением без лечения. Были продемонстрированы дозозависимые изменения БРВ, при этом ОВ оказалась сопоставимой при использовании как высоких, так и низких доз ИФН- α -2b. Однако повышение ОВ могло быть недооценено, т. к. у значительной части больных высокие дозы ИФН- α -2b применяли в качестве второго адьювантного лечения после развития рецидива.³

Попытки объединить результаты нескольких исследований с помощью метаанализов показали, что ИФН- α оказывал устойчивое влияние на БРВ, в то время как доказательств воздействия на ОВ были слабыми и не имели четкой связи с дозой ИФН- α или продолжительностью лечения.⁹⁻¹¹

Еще один дискуссионный вопрос касается способности внутривенного индукционного режима с применением вы-

соких доз ИФН- α увеличить ОВ и снизить частоту хронических токсических явлений, связанных с подкожным введением ИФН- α . В продолжающемся исследовании ESOG 1697 4 нед. лечения высокими дозами ИФН- α сравниваются с наблюдением без лечения. Предварительное исследование, проведенное в Греции, не обнаружило статистически значимых различий при сравнении 4-недельной индукционной терапии высокими дозами ИФН- α со стандартной высокодозной терапией, однако число больных в этой работе было небольшим.¹⁵

Имеются существенные различия в том, что считать индукционной схемой в исследованиях ESOG,¹⁻³ греческом¹⁵ и в нашем исследовании (DeCOG). Во всех указанных протоколах больные получали ИФН- α -2b 5 раз в неделю в течение 4 нед., однако доза препарата варьировала: во всех исследованиях ESOG¹⁻³ она составляла 20 млн МЕ/м² в/в, в многоцентровом греческом исследовании¹⁵ — 15 млн МЕ/м² в/в, в DeCOG — 10 млн МЕ/м² в/в в течение первых 2 нед., а затем п/к в течение еще 2 нед.

На протяжении индукционной фазы исследования ESOG 1684 снижение дозы или приостановка лечения потребовались 50 % пациентов («любые причины»)¹. За период внутривенной индукционной фазы в ESOG 1684, результаты которого легли в основу одобрения адьювантного лечения меланомы ИФН- α -2b, 67 % больных получили по меньшей мере 80 % запланированной дозы.¹ В ESOG 1694 снижение дозы или приостановка лечения («любые причины») потребовались 33 % больных.² Совершенствование мер по коррекции нежелательных явлений и приобретение опыта высокодозной терапии ИФН- α -2b привели к тому, что отмена и приостановка терапии стали более редкими.

Схема, которую мы применяли в многоцентровом исследовании DeCOG, предусматривала снижение дозы ИФН- α -2b на 50 % по сравнению с одобренной, т. к. в 1997 г. участвовавшие центры в большинстве своем не имели опыта проведения терапии высокими дозами ИФН- α -2b. Учитывая инфраструктуру исследовательских центров и желание самих больных консультироваться с лечащими врачами в течение 20 дней индукционной фазы, во второй половине (последние 2 нед.) допускалось введение ИФН- α -2b п/к. Большинство пациентов предпочли самостоятельное введение ИФН- α -2b дома. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что эффективность адьювантного лечения ИФН- α -2b зависит от стадии заболевания, на которой оно применяется. Исследование AIMNIGH, проведенное в Великобритании, не выявило влияния низкодозной терапии ИФН- α -2b на БРВ и ОВ, но показало значительные различия в зависимости от стадии. Так, выявлена тенденция к увеличению БРВ при использовании низкодозной терапии при локализованной меланоме.¹⁶ Аналогично этому в недавно завершеном исследовании European Organisation for Research and Treatment of Cancer пегилированный ИФН- α был более эффективным при микрометастазах в лимфоузлах по сравнению с их макроскопическим поражением.¹⁷

В нашем исследовании принимали участие больные, не имевшие поражения лимфоузлов по данным клинического или гистологического исследования. В результате изучаемая группа представляла собой разнородную выборку пациентов с промежуточным и высоким риском рецидивирования, в которую также вошли лица с нераспознанными микрометастазами в лимфоузлах. Это могло послужить источником систематической ошибки и повлиять не только на частоту местных и регионарных рецидивов, но и на риск отдаленных метастазов. Однако лечебные группы были хорошо сбалансированы по этим подгруппам больных; кроме того, у пациентов без микроскопического исследования лимфоузлов частота отдаленных метастазов и опухолеспецифическая смертность

оказались сходными с аналогичными показателями в остальных подгруппах.

Наше исследование основано на схеме низкодозной терапии ИФН- α , одобренной во многих европейских странах и направленной на уменьшение частоты тяжелых токсических явлений у больных с умеренным риском рецидива. Для проведения высокодозной индукционной фазы использовали дозу, сниженную на 50 % по сравнению с оригинальными исследованиями по высокодозной химиотерапии, — 20 млн МЕ/м² в/в 5 раз в неделю. Стоит отметить, что в этих исследованиях в результате развития токсичности действительные дозы у большинства пациентов были гораздо ниже запланированных.³

Подведем итог: результаты нашего исследования свидетельствуют против дополнения низкодозной интерферонотерапии 4-недельной индукционной фазой (введение ИФН- α в дозе 10 млн МЕ/м²). С другой стороны, следует учесть, что доза, использованная нами для индукции, ниже, чем применявшаяся в оригинальной высокодозной фазе индукции с в/в введением ИФН- α . Таким образом, значение индукции высокими дозами ИФН- α окончательно не определено. Некоторые надежды мы возлагаем на данные, которые будут получены после завершения исследования ESOG 1697, сравнивающего 4-недельное в/в введение высоких доз ИФН- α с наблюдением.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «С», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Axel Hauschild, Schering-Plough (C); Michael Weichenthal, Schering-Plough (C); Matthias Volkenandt, Schering-Plough (C); Stephan Grabbe, Schering-Plough (C); Norbert Brockmeyer, Schering-Plough (C); Claus Garbe,

Schering-Plough (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Axel Hauschild, Schering-Plough; Michael Weichenthal, Schering-Plough; Matthias Volkenandt, Schering-Plough; Stephan Grabbe, Schering-Plough; Dirk Schadendorf, Schering-Plough; Norbert Brockmeyer, Schering-Plough; Peter Mohr, Schering-Plough; Claus Garbe, Schering-Plough **Средства на исследование:** Axel Hauschild, Schering-Plough; Michael Weichenthal, Schering-Plough; Dirk Schadendorf, Schering-Plough; Norbert Brockmeyer, Schering-Plough; Peter Mohr, Schering-Plough; Claus Garbe, Schering-Plough **Обязательство эксперта:** Axel Hauschild, Schering-Plough (C); Norbert Brockmeyer, Schering-Plough (C) **Другие компенсации:** Matthias Volkenandt, Schering-Plough; Dirk Schadendorf, Schering-Plough; Norbert Brockmeyer, Schering-Plough; Helmut Naher, Schering-Plough

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Axel Hauschild, Claus Garbe

Административная поддержка: Axel Hauschild, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe

Предоставление материалов исследования или больных: Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Knuth Rass, Ruthild Linse, Jens Ulrich, Rudolf Stadler, Matthias Volkenandt, Stephan Grabbe, Ulrike Proske, Dirk Schadendorf, Norbert Brockmeyer, Thomas Vogt, Rainer Rompel, Roland Kaufmann, Martin Kaatz, Helmut Naher, Peter Mohr, Thomas Eigentler, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe

Сбор и обработка данных: Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Knuth Rass, Ruthild Linse, Jens Ulrich, Rudolf Stadler, Matthias Volkenandt, Stephan Grabbe, Ulrike Proske, Dirk Schadendorf, Norbert Brockmeyer, Thomas Vogt, Rainer Rompel, Roland Kaufmann, Martin Kaatz, Helmut Naher, Peter Mohr, Thomas Eigentler, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe

Анализ и интерпретация данных: Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Thomas Eigentler, Claus Garbe

Подготовка рукописи: Axel Hauschild, Michael Weichenthal **Окончательное одобрение рукописи:** Axel Hauschild, Michael Weichenthal, Knuth Rass, Ruthild Linse, Jens Ulrich, Rudolf Stadler, Matthias Volkenandt, Stephan Grabbe, Ulrike Proske, Dirk Schadendorf, Norbert Brockmeyer, Thomas Vogt, Rainer Rompel, Roland Kaufmann, Martin Kaatz, Helmut Naher, Peter Mohr, Thomas Eigentler, Elisabeth Livingstone, Claus Garbe

ЛИТЕРАТУРА

- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14:7-17, 1996
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al: High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIb-III melanoma: Results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 19:2370-2380, 2001
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 18:2444-2458, 2000
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases: French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 351:1905-1910, 1998
- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al: Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma: Austrian Ma-

lignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 16:1425-1429, 1998

6. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, et al: Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma: The Scottish study. *Br J Cancer* 84:1146-1149, 2001

7. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al: Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: A randomised trial. *Lancet* 358:866-869, 2001

8. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 10:1670-1677, 2004

9. Lens MB, Dawes M: Interferon alfa therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 20:1818-1825, 2002

10. Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev* 29:241-252, 2003

11. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al: Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 25:478s, 2007 (suppl; abstr 8526)

12. Kirkwood JM, Tarhini AA, Moschos SJ, et al: Adjuvant therapy with high-dose interferon alpha 2b

in patients with high-risk stage IIb/III melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 5:2-3, 2008

13. Bajetta E: Adjuvant use of interferon alpha 2b is not justified in patients with stage IIb/III melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 5:4-5, 2008

14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993

15. Gogas H, Dafni U, Bafaloukos D, et al: A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high risk melanoma. *J Clin Oncol* 25:473s, 2007 (suppl; abstr 8505)

16. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al: Adjuvant interferon in high-risk melanoma: The AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Res randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 22:53-61, 2004

17. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al: EORTC 18991: Long-term adjuvant pegylated interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 25:473s, 2007 (suppl; abstr 8504)

Химиолучевая терапия с последующей уплотненной или метрономной терапией темозоломидом при впервые выявленной глиобластоме: рандомизированное исследование II фазы

Jennifer L. Clarke, Fabio M. Iwamoto, Joohee Sul, Katherine Panageas, Andrew B. Lassman, Lisa M. DeAngelis, Adilia Hormigo, Craig P. Nolan, Igor Gavrilovic, Sasan Karimi, Lauren E. Abrey

РЕФЕРАТ

Departments of Neurology, Epidemiology and Biostatistics, and Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Получено 3 ноября 2008 г.; одобрено 23 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 8 июня 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано Schering-Plough в части, касающейся анализа MGMT.

Частично доложено на 43-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology, 1–5 июня 2007 г., Чикаго, США, и на 12-й ежегодной встрече Society for Neuro-Oncology, 15–18 ноября 2007 г., Даллас, США.

Данные относительно скрытых конфликтов интересов и вклада авторов приведены в конце статьи.

Ссылка на репозиторий клинических исследований доступна на сайте: JCO.org.

По поводу репринтов просьба обращаться к Lauren E. Abrey, MD, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, C-723, New York, NY 10065; e-mail: abrey@mskcc.org.

Благодарности включены в полнотекстовую версию данной статьи, доступную онлайн на сайте: www.jco.org. В PDF-версию (для Adobe® Reader®) благодарности не включены.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2723-3861/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7944

Цель

Альтернативные режимы применения темозоломида могут улучшить выживаемость больных с впервые выявленной глиобластомой за счет расширения терапевтического диапазона, преодоления распространенных механизмов резистентности к препарату или и того и другого. Цель настоящего рандомизированного исследования II фазы заключалась в сравнении двух различных режимов приема темозоломида в качестве адъювантной терапии при впервые выявленной глиобластоме.

Характеристика больных и методы исследования

Взрослых больных с впервые выявленной глиобластомой рандомизировали на две группы. Все пациенты получали стандартную лучевую терапию с одновременным приемом темозоломида, затем — 6 циклов адъювантной терапии темозоломидом: в одной группе по уплотненной схеме (по 150 мг/м² с 1-го по 7-й и с 15-го по 21-й дни), в другой — по метрономной (50 мг/м² ежедневно). После этого больные получали поддерживающие дозы 13-цис-ретиноевой кислоты до прогрессирования опухоли. Основным оцениваемым показателем была 1-летняя общая выживаемость (ОВ). В тканях опухолей определяли метилирование промотора O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT).

Результаты

В исследование было включено 85 больных; 42 пациента рандомизированы в группу уплотненной терапии темозоломидом и 43 — метрономной терапии. 1-летняя ОВ в первой группе составила 80%, во второй — 69%. Медиана общей продолжительности жизни была равна 17,1 (95%-й доверительный интервал [ДИ] 14,0–28,1 мес.) и 15,1 мес. (95% ДИ 12,3–18,9 мес.) соответственно. Наиболее распространенные токсические эффекты включали миелосупрессию (лейко-, нейтро- и тромбоцитопению) и повышение активности ферментов печени. У 37% больных наблюдалось псевдопрогрессирование, что могло сказаться на продолжительности жизни без прогрессирования (6,6 мес. при уплотненной терапии и 5 мес. — при метрономной).

Заключение

Оба варианта приема темозоломида хорошо переносились и характеризовались умеренной токсичностью. Уплотненная терапия представляется более перспективной, т.к. обеспечивает 1-летнюю ОВ 80%.

J Clin Oncol 27:3861-3867. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи, лечение глиобластомы представляет собой трудную задачу и прогноз для больных с таким диагнозом остается неутешительным. Классическая тактика заключается в агрессивном хирургическом вмешательстве с последующим облучением пораженного участка; ожидаемая продолжительность жизни при этом составляет от 9 до 12 мес. В недавнем международном рандомизированном исследовании III фазы, выполненном EORTC/NCIC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada), эффективность лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте

сравнивалась с эффективностью ЛТ с одновременным приемом темозоломида и последующими 6 циклами адъювантной терапии темозоломидом. В этом исследовании четко продемонстрировано преимущество системной химиотерапии в лечении глиобластомы.¹ Исследование показало значительное улучшение выживаемости в группе комбинированного лечения и позволило установить новый стандарт лечения. Тем не менее медиана общей продолжительности жизни (ОПЖ) осталась довольно низкой — 14,6 мес.

Одна из стратегий улучшения прогноза для больных заключается в оптимизации режима адъювантной химиотерапии. При других солидных опухолях успешные стратегии улучшения терапевтического индек-

са химиотерапии включали использование полихимиотерапии, увеличение дозы и альтернативные схемы приема. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о зависимости эффективности темозоломида от режима его приема, а также о том, что альтернативные схемы введения способны повысить эффективность темозоломида за счет ряда возможных механизмов. В частности, увеличение частоты приема может усилить ингибирование O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы — фермента, кодируемого геном метилгуанинметилтрансферазы (*MGMT*), тем самым предотвращая репарацию повреждений ДНК, вызываемых такими алкилирующими агентами, как темозоломид;² такая репарация является основным механизмом резистентности при глиобластоме.

В исследовании EORTC/NCIC у больных с метилированным промотором гена *MGMT* выживаемость была выше, чем у пациентов с неметилированным промотором *MGMT*.³ Кроме того, у пациентов с неметилированным промотором *MGMT* преимущество сочетания темозоломида с ЛТ было менее выраженным. Таким образом, более эффективное ингибирование O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы будет в наибольшей мере полезным для пациентов с неметилированным промотором *MGMT*.

Метрономное, или непрерывное ежедневное, введение химиопрепарата оказывает прямое токсическое воздействие на эндотелий сосудов опухоли и характеризуется сочетанным противоопухолевым и антиангиогенным действием.⁴⁻⁶ Кроме того, постоянное воздействие малых доз темозоломида приводит к более длительному ингибированию O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы и может увеличить эффективность темозоломида, особенно у пациентов с неметилированным *MGMT*. У больных с рецидивирующей злокачественной глиомой длительный прием темозоломида оказался безопасным и эффективным.⁷⁻¹⁰

Уплотненная схема химиотерапии основана на модели пролиферации клеток Нортон—Саймона. Согласно этой модели, каждая доза химиопрепарата приводит к гибели постоянного количества клеток опухоли, независимо от размера новообразования. Поэтому уменьшение интервала между дозами (уплотнение терапии) повышает общую эффективность, сводя к минимуму возможность возобновления числа клеток опухоли между циклами.¹¹ Эту концепцию можно реализовать, используя сопроводительную терапию гемопоэтическими факторами роста и переливание компонентов крови для продолжения курса уплотненной терапии без перерыва. Темозоломид можно принимать в стандартной дозе 150 мг/м² на протяжении 7 дней с перерывом на неделю (т. е. с 1-го по 7-й и с 15-го по 21-й дни 28-дневного цикла). Такой режим уплотненной терапии темозоломидом вполне выполним¹² и в случае рецидивирующей глиобластомы более эффективен, чем стандартный.¹³ Кроме того, увеличение частоты приема способствует ингибированию O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы.

Мы предположили, что уплотненная или метрономная схема приема темозоломида способны повысить эффективность адьювантной терапии по сравнению со стандартным режимом. В связи с этим был разработан план рандомизированного исследования II фазы, позволяющий оценить эти схемы в сравнении с историческим контролем и рекомендовать наиболее перспективную из этих схем для исследования III фазы. Чтобы облегчить использование результатов исследования EORTC/NCIC III фазы¹ в качестве исторического контроля, больным назначили 6 циклов приема темозоломида в адьювантном режиме. Следует также отметить, что в связи со склонностью глиобластомы рецидивировать для удлинения срока ремиссии весьма привлекательной представ-

ляется идея поддерживающей терапии. Существуют доказательства того, что ретиноиды вызывают дифференцировку клеток глиомы¹⁴ и ингибируют как процессы пролиферации, так и инвазии,^{15,16} а 13-цис-ретиноевая кислота, судя по всему, может оказаться средством, способным продлить ремиссию в случае злокачественной глиомы.¹⁷ В связи с этим при отсутствии признаков прогрессирования после 6 циклов адьювантного приема темозоломида назначали поддерживающую терапию 13-цис-ретиноевой кислотой.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения и исключения

Настоящее проспективное рандомизированное исследование проведено на базе одного медицинского центра. Участниками были пациенты с впервые выявленной и морфологически подтвержденной глиобластомой; набор происходил с августа 2005 г. по декабрь 2007 г. Протокол исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом медицинского центра Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США). Все участники предоставили информированное согласие в письменном виде.

Критерии включения были следующими: возраст от 18 до 70 лет, индекс Карновского не менее 60 %, абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл, число тромбоцитов не менее 100 000/мкл, активность АсАТ менее 2,5 × ВГН (верхняя граница нормы), общий билирубин не более 2 × ВГН и креатинин не более 2 × ВГН. В исследование не включали больных с другими злокачественными опухолями, беременных и кормящих женщин.

План лечения

Все больные получили дистанционную очаговую ЛТ в стандартных дозах — около 60 Гр ($\pm 5\%$ от суммарной дозы) — в сочетании с приемом темозоломида 75 мг/м² ежедневно на протяжении всего курса ЛТ. Допускалось проведение ЛТ, модулированной по интенсивности.

Адьювантная химиотерапия

Пациентов рандомизировали для получения уплотненной или метрономной терапии темозоломидом. Обе группы должны были получить по шесть 28-дневных циклов темозоломида. В группе уплотненной терапии больные принимали 150 мг/м² темозоломида ежедневно с 1-го по 7-й и с 15-го по 21-й дни каждого цикла. В группе метрономной терапии пациенты ежедневно принимали 50 мг/м² темозоломида на протяжении всех 28 дней каждого цикла. Противорвотную и другую сопроводительную терапию выбирал лечащий врач. Применение гемопоэтических факторов роста допускалось и даже приветствовалось, особенно в группе уплотненной терапии. Лечение продолжали до начала прогрессирования опухоли, развития неприемлемой токсичности, отказа больного от участия в исследовании или завершения 6 циклов (рис. 1).

Поддерживающая терапия 13-цис-ретиноевой кислотой

По завершении 6 циклов адьювантного приема темозоломида при отсутствии признаков прогрессирования по клиническим данным или результатам лучевых исследований переходили к монотерапии 13-цис-ретиноевой кислотой в дозе 100 мг/м² с 1-го по 21-й день 28-дневного цикла. Поддерживающую терапию продолжали до прогрессирования опухоли, развития неприемлемой токсичности или отказа больного от участия в исследовании.

Обследование во время лечения

Для оценки исходного состояния после хирургического вмешательства проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ). МРТ повторяли спустя 2–4 нед. после завершения химиолучевой терапии; полученные томограммы служили новой отправной точкой для сравнения с последующими МРТ. Дополнительно МРТ прово-

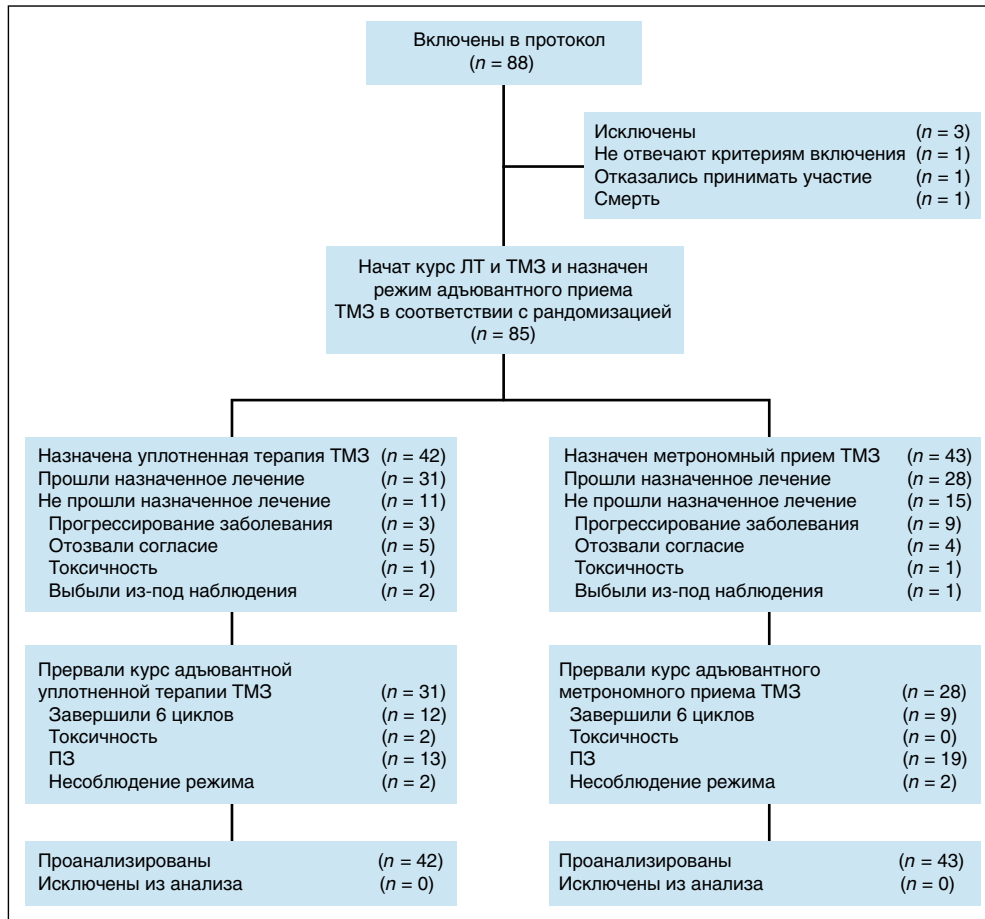


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. ТМЗ — темозоломид; ПЗ — прогрессирование заболевания.

дили после каждого нечетного цикла темозоломида или 13-цис-ретиноевой кислоты (примерно каждые 8 нед.). Противоопухолевый ответ оценивали по критериям Макдональда,¹⁸ которые в дополнение к результатам МРТ включали дозу кортикостероидов и клиническое состояние.

При анализе томограмм выявляли признаки регрессии или прогрессирования глиобластомы, а также исключали псевдопрогрессирование опухоли.^{19,20} В настоящем исследовании псевдопрогрессирование определяли следующим образом.²¹ Если на первой МРТ, полученной после завершения химиолучевой терапии, обнаруживалось повышенное накопление контрастного препарата по сравнению с послеоперационной МРТ, пациенту назначали темозоломид в адьювантном режиме согласно протоколу. Результаты следующей МРТ сравнивали с МРТ, полученной после химиолучевой терапии; если накопление контрастного препарата оставалось таким же или уменьшалось, то изменения расценивали как псевдопрогрессирование и больной продолжал участие в исследовании. Если накопление контрастного препарата на МРТ продолжал усиливаться, констатировали прогрессирование опухоли. В случаях, когда выполнялась повторная резекция рецидивной опухоли, окончательный диагноз основывался на результатах гистологического исследования (некроз, вызванный лечением vs рецидивная опухоль).

Для оценки токсичности использовали National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (версия 3.0). Имеющиеся образцы ткани опухолей анализировали в Oncomethylome Sciences (Амстердам, Нидерланды) с применением метилспецифичной полимеразной цепной реакции для определения метилирования *MGMT*.

Дизайн исследования и статистический анализ

Основная задача заключалась в оценке 1-летней общей выживаемости (ОВ) для каждой группы. Исследование не имело достаточной статистической мощности для сравнения групп между собой, поэтому сравнение каждой из них проводилось с ис-

торическим контролем — группой темозоломида из исследования EORTC/NCIC,¹ 1-летняя ОВ в которой составила 61%. В настоящем исследовании достижение 1-летней ОВ, равной 70%, в какой-либо из групп считалось бы перспективным, и лечение, использованное в такой группе, рекомендовалось бы для дальнейших исследований.

Пациентов стратифицировали по общему состоянию (индекс Карновского ≥ 80 vs $< 80\%$) и в момент включения в исследование рандомизировали на группы внутри блоков. Использовали двухступенчатую рандомизацию по принципу минимакса Саймона: оценивали первых 23 больных, рандомизированных в каждую группу; если по истечении года в какой-либо из групп были живы по меньшей мере 12 больных, в нее дополнительно включали еще 16 человек. Таким образом, если обе группы удовлетворяли этому условию, то общее число исследуемых должно было составить 78 человек. Учитывая выбывание участников из исследования, выборку увеличили на 10% — до 85 человек. Каждая группа должна была обеспечить более чем 90%-ю вероятность получения отрицательного результата, если истинная 1-летняя ОВ будет равна 50%, и более чем 90%-ю вероятность получения положительного результата, если истинная 1-летняя ОВ составит 70%.

В анализ по принципу «intent-to-treat» включили всех пациентов, получивших хотя бы один сеанс начального лечения (темозоломид и ЛТ). Продолжительность жизни без прогрессирования (ПЖБП) рассчитывали с момента включения в исследование до прогрессирования или смерти от опухоли. ОПЖ определяли как время от включения в исследование до смерти по любой причине. Для характеристики ОПЖ и ПЖБП использовали метод Каплана—Мейера. Для определения независимых прогностических факторов с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса анализировали возраст, пол, индекс Карновского, радикальность резекции глиобластомы и статус *MGMT*. Прогностические факторы с $p \leq 0,2$ в одномерном анализе включали в перечень возможных переменных для многомерного анализа. Наблюдение продолжалось до 15 декабря 2008 г.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n = 85)		Уплотненная терапия (n = 42)		Метрономная терапия (n = 43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы						
Медиана	56,3		59,1		54,1	
Диапазон	21–71		30–70		21–71	
Пол						
Мужчины	56		29		27	
Женщины	29		13		16	
Медиана индекса Карновского, %	90		90		90	
Радикальность операции						
Тотальное удаление	33	39	18	43	15	35
Субтотальное удаление	33	39	14	33	19	44
Биопсия	19	22	10	24	9	21
Средний промежуток времени от момента постановки диагноза до начала лечения, нед.	4,0		4,0		3,9	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

В исследование включили 85 соответствующих критериям пациентов, которые начали проходить курс ЛТ с одновременным приемом темозоломида. Затем больных рандомизировали на две группы: 42 пациента в группу уплотненной терапии и 43 пациента в группу метрономной терапии (табл. 1). Медиана возраста всех больных составила 56,3 года; 65 % пациентов были мужчины. Медиана индекса Карновского составила 90 %; у 73 % пациентов этот показатель составлял не менее 80 %. У 39 % больных было выполнено тотальное удаление опухоли, у 39 % — субтотальное и у 22 % — только биопсия. У 68 больных проведен анализ ткани опухоли на метилирование *MGMT*; 39 из них имели неметилированный *MGMT*, 9 — метилированный, а у 20 пациентов образцы ткани оказались непригодными для анализа.

Лечение

59 (69 %) больных начали принимать темозоломид в запланированном адъювантном режиме: 31 — по уплотненной схеме и 28 — в режиме метрономного дозирования. Запланированную адъювантную терапию не начинали в случае прогрессирования глиобластомы,¹² неприемлемой токсичности,² отзыва согласия⁹ и выбывания из-под наблюдения.³ В целом в группе уплотненной терапии проведено 116 циклов темозоломида, в среднем — по 4 завершающих цикла на каждого члена группы из 31 человека. В группе адъювантного приема темозоломида в целом проведено 105 циклов, в среднем — также по 4 завершающих цикла на каждого члена группы из 28 человек. 6 циклов адъювантной терапии темозоломидом получил 21 пациент, которым в дальнейшем возможно было начать поддерживающую терапию 13-цис-ретиноевой кислотой. Однако такую терапию получали лишь 6 больных; им было проведено от 2 до 11 циклов. У 9 больных вскоре после завершения 6 циклов приема темозоломида произошел рецидив опухоли, и приступить к терапии 13-цис-ретиноевой кислотой не представлялось возможным; 5 участников отказались прекращать прием темозоло-

мида, и 1 пациент перестал принимать темозоломид, но отказался от поддерживающей терапии.

Токсичность

Переносимость обоих адъювантных режимов была удовлетворительной; неожиданных побочных эффектов или незапланированно высокой частоты токсичности не наблюдали (табл. 2). Часто отмечалась лимфопения III степени, но она не приводила к клинически значимым нарушениям (в частности, не наблюдалось ни одного случая пневмоцистной пневмонии), поэтому при выявлении лимфопении коррекцию химиотерапии не проводили. В группе уплотненной терапии чаще всего наблюдалась миелосупрессия и слабость, в группе метрономного режима — повышенная активность аминотрансфераз. На всем протяжении исследования ни у кого из больных не наблюдали тошноты, рвоты или запора III–IV степени. В 2 случаях, несмотря на введение гемопозитических факторов роста, интенсивная схема сопровождалась постоянной или повторяющейся миелосупрессией, потребовавшая отмены лечения.

Псевдопрогрессирование

У 35 больных на МРТ, полученных после ЛТ, обнаружено повышенное накопление контрастного препарата, указывающее на возможное псевдопрогрессирование. У 17 из них в конечном итоге выявлено истинное прогрессирование (у 13 — по данным МРТ и у 4 — при гистологическом исследовании после повторной резекции); у 8 пациентов уточнить диагноз не представлялось возможным в связи с изменением схемы лечения после ЛТ. В целом истинное псевдопрогрессирование определено у 10 (37 %) больных; у 8 — только по результатам МРТ и у 2 — гистологического исследования (рис. 2).

У 2 пациентов с псевдопрогрессированием проведена перфузионная МРТ, выявившая увеличение объема мозгового кровотока (rCBV). Перфузионная МРТ также была выполнена у 5 больных с истинным прогрессированием; у 4 из них обнаружено увеличение rCBV, а у одного — уменьшение. Кроме того, у 2 больных с псевдопрогрессированием с по-

Таблица 2. Побочные эффекты III–IV степени

Побочный эффект	Адъювантная химиотерапия					
	ЛТ/темозоломид (n = 85)		Уплотненная (n = 31)		Метрономная (n = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкопения	16	19	6	19	4	14
Нейтропения	11	13	3	10	2	7
Лимфопения	20	23,5	21	68	17	61
Тромбоцитопения	6	7	1	3	2	7
Повышенная активность аминотрансфераз	5	6	1	3	5	18
Слабость	4	5	3	10	1	4

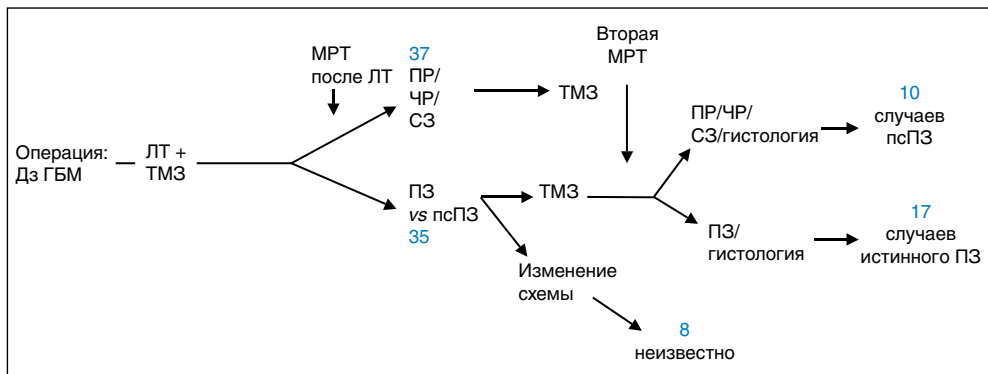


Рис. 2. Определение псевдопрогрессирования (псПЗ). Дз — диагноз; ГБМ — глиобластома; ТМЗ — темозоломид; ПР — полная регрессия; ЧР — частичная регрессия; СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания.

мощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) выявлен гиперметаболизм ¹⁸F-дезоксиглюкозы; пациентам с прогрессированием глиобластомы ПЭТ не проводили.

Эффект лечения и выживаемость

ОПЖ. Медиана ОПЖ для всей выборки составила 16,4 мес. (95% ДИ 14,9–18,0 мес.); на момент последнего наблюдения в живых осталось 39 % больных, для них медиана срока наблюдения была равна 18,8 мес. (рис. 3). 1-летняя ОВ для всей выборки составила 74 % (95% ДИ 65–83 %); для группы уплотненной терапии — 80 % (95% ДИ 67–92 %) и для группы метрономного режима — 69 % (95% ДИ 55–83 %). 2-летняя ОВ для двух групп составила соответственно 34,8 (95% ДИ 18–52 %) и 28 % (95% ДИ 13–43 %).

Для группы уплотненной терапии медиана ОПЖ достигла 17,1 мес. (95% ДИ 14,0–28,1 мес.), а для группы метрономного введения — 15,1 мес. (95% ДИ 12,3–18,9 мес.) (табл. 3). При анализе данных 59 больных, которые действительно получили запланированную адьювантную химиотерапию, медиана ОПЖ для группы уплотненной терапии составила 17,8 мес. (95% ДИ 14 мес. — верхняя граница не достигнута) и для группы метрономного режима — 16,3 мес. (95% ДИ 13,3–18,9 мес.); 1-летняя ОВ равнялась соответственно 84 и 79 %.

Медиана ОПЖ для 39 пациентов с неметилированным *MGMT* составила 14,9 мес. (95% ДИ 13–16 мес.); в группе уплотненной терапии темозоломидом — 15,4 мес. (95% ДИ 13 мес. — верхняя граница не достигнута), в группе метрономного режима — 13,5 мес. (95% ДИ 10,2–15,5 мес.). Медиана ОПЖ для 9 пациентов с метилированным *MGMT* равнялась 28,1 мес. (95% ДИ 18 мес. — верхняя граница не достигнута).

ПЖБП. Медиана ПЖБП для всей выборки составила 6,1 мес. (95% ДИ 4,4–7,7 мес.); во время последнего осмотра у 75 % пациентов отмечено прогрессирование заболе-

вания. В группе уплотненной терапии медиана ПЖБП была равна 6,6 мес. (95% ДИ 4,2–7,8 мес.), а в группе метрономного режима — 5 мес. (95% ДИ 4,0–6,7 мес.). Для 39 больных с неметилированным *MGMT* медиана ПЖБП составила 5 мес. (95% ДИ 4,0–7,9 мес.), а для 9 больных с метилированным *MGMT* — 4,2 мес. (95% ДИ 3,4 мес. — верхняя граница не достигнута).

Многомерный анализ

С помощью одномерного анализа в качестве возможных прогностических переменных для ОВ определены возраст, пол, индекс Карновского, радикальность хирургического вмешательства и метилирование *MGMT*. В многомерной модели независимую значимость имели только общее состояние и объем хирургического вмешательства; к значимым переменным также были близки возраст и статус *MGMT* (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в адьювантном режиме суммарную дозу темозоломида можно повышать; при этом выживаемость несколько увеличивается. В группе уплотненной терапии при анализе по принципу «intent-to-treat» 1-летняя ОВ достигла 80 % — заранее определенного значения, которое служит достаточным основанием для начала проспективного исследования III фазы. Наибольшую пользу уплотненная терапия темозо-

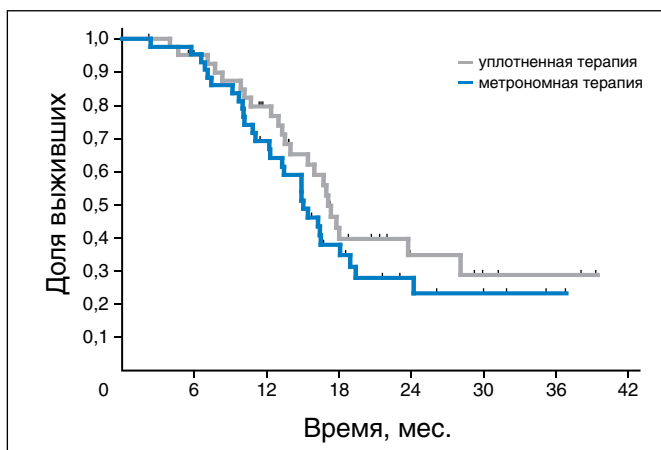


Рис. 3. Общая выживаемость

Выживаемость	Все пациенты	Уплотненная терапия	Метрономная терапия
Общая выживаемость			
Медиана, мес.	16,4	17,1	15,1
12-месячная, %	74,0	80,0	69,0
24-месячная, %	31,0	35,0	28,0
Выживаемость без прогрессирования			
Медиана, мес.	6,1	6,6	5,0
6-месячная, %	51,0	56,0	46,0

Переменная	Общая выживаемость		
	p	ОР	95% ДИ
Возраст	0,10	1,04	0,99–1,08
Женщины	0,61	0,80	0,35–1,85
Индекс Карновского ≤ 80 %	0,03	2,35	1,09–5,07
Радикальность операции			
Тотальное удаление		РЗ	—
Субтотальное удаление		2,20	0,96–5,05
Биопсия	0,01	7,40	1,97–27,8
Неметилированный промотор <i>MGMT</i>	0,15	2,38	0,72–7,81

Сокращения: ОР — отношение рисков; РЗ — референтное значение.

ломидом принесла пациентам с метилированным промото-ром *MGMT*: медиана ОПЖ у них достигла 15,4 мес. в сравнении с 12,7 мес. у пациентов с неметилированным *MGMT*, принимавших темозоломид в исследовании EORTC/NCIC.³

Разработаны разнообразные схемы приема темозоломида. Логические обоснования альтернативных схем включают увеличение дозы препарата, его комбинирование с другими формами терапии, повышение терапевтического индекса и снижение токсичности. Мы выбрали два различных режима приема темозоломида, каждый из которых отвечал научным и клиническим обоснованиям улучшения терапевтического индекса и возможного преодоления основных механизмов резистентности к темозоломиду. Настоящее исследование двух групп больных предпринято не для непосредственного сопоставления используемых режимов лечения, а для сравнения полученных результатов с историческим контролем, что может позволить оценить целесообразность дальнейшего совершенствования какого-либо из режимов. Хотя непрерывный ежедневный (метрономный) прием низких доз темозоломида переносился хорошо, никаких свидетельств о преимуществе такого режима по сравнению со стандартным не получено.¹ Кроме того, метрономная терапия темозоломидом обходится значительно дороже стандартной и поэтому не может быть рекомендована.

Режим уплотненной терапии позволил достичь намеченной цели. Результаты его применения предполагают, что уменьшение интервала между циклами может оказаться эффективной стратегией в лечении злокачественной глиомы. Такой режим уплотненной терапии злокачественной глиомы изучен по меньшей мере в четырех других исследованиях.²² Из наиболее впечатляющих результатов следует отметить 6-месячную выживаемость без прогрессирования, равную 48 %, при низкой частоте токсичности у больных с рецидивирующей злокачественной глиомой.¹³ В исследовании этого режима при впервые выявленной неоперабельной глиобластоме частота объективных ответов по данным лучевых методов исследования составила 25 %, хотя ОВ осталась на низком уровне.²³ Дальнейшее совершенствование режима уплотненной терапии темозоломидом возможно, например, за счет более активного или обязательного применения гемопоэтических факторов роста, а у пациентов с минимальной миелосупрессией — за счет увеличения дозы темозоломида более 150 мг/м². Однако, если польза от уплотненного режима химиотерапии будет заключаться главным образом в подавлении восстановления *MGMT* между циклами приема темозоломида, дальнейшее увеличение дозы может оказаться неоправданным, а более разумным будет сочетание этого препарата с другими активными противоопухолевыми средствами.

Оценка ПЖБП не была основной целью настоящего исследования, а полученный нами результат оказался сходным с таковым в исследовании EORTC/NCIC. Хотя такое положение дел можно истолковать как отрицательный результат проведенного исследования, мы считаем, что оно скорее подчеркивает трудности, связанные с интерпретацией результатов МРТ; особенно сложна первоначальная оценка томограмм, полученных после химиолучевой терапии. Псевдопрогрессирование все чаще и чаще признается значительным препятствием для принятия однозначных заключений при стандартной визуализации. Мы придерживались консервативного определения данного феномена, в связи с чем его истинная встречаемость может быть несколько занижена. В настоящее время общепризнанного определения псевдопрогрессирования нет, а дополнительная визуализация с помощью перфузионной МРТ или ПЭТ не позволяет надежно отличить истинное прогрессирование от ложного. В проти-

воположность сообщениям о корреляциях псевдопрогрессирования с исходом и статусом *MGMT*²⁴ мы не обнаружили никаких доказательств взаимосвязи псевдопрогрессирования с выживаемостью. В настоящем исследовании ни у одного больного с псевдопрогрессированием не выявлено метилированного *MGMT*, хотя следует отметить, что для окончательного вывода объем выборки был слишком мал (данные не приводятся). Вполне возможно, что у некоторых пациентов, исключенных из исследования в связи с прогрессированием заболевания, фактически имелось псевдопрогрессирование, что снизило расчетную ПЖБП. При планировании и интерпретации подобных исследований псевдопрогрессирование будет оставаться существенной проблемой, ограничивающей пригодность использования ПЖБП для сравнения результатов лечения больных данной категории.

Наше исследование ограничено сравнительно малым объемом выборки и общим числом больных, прошедших курс запланированной адьювантной терапии. Более 10 % пациентов с самого начала отказались от адьювантной терапии и почти у 15 % исследуемых на МРТ, полученных непосредственно после ЛТ, обнаружено прогрессирование заболевания, в связи с чем они также не проходили запланированный курс адьювантной терапии. Важная гипотеза настоящего исследования заключается в том, что более интенсивная химиотерапия окажется полезной для больных с неметилированным *MGMT*, однако получить информативные данные о статусе *MGMT* можно только немногим более чем в 50 % случаев. Аналогичные трудности с получением достаточных для анализа образцов тканей наблюдались и в исследовании EORTC/NCIC, в связи с чем необходимо подчеркнуть значение предстоящего отбора и сохранения высококачественных образцов тканей для стандартизованного анализа. Несмотря на эти ограничения, уплотненная терапия темозоломидом заслуживает дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за взаимоотношения, помеченные буквой «C», была получена компенсация. Для более подробной информации о категориях конфликта интересов, а также о соответствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Andrew B. Lassman, Schering-Plough (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Andrew B. Lassman, Schering-Plough **Средства на исследование:** Lauren E. Abrey, Schering-Plough **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Lauren E. Abrey
Финансовая поддержка: Lauren E. Abrey
Административная поддержка: Lisa M. DeAngelis, Lauren E. Abrey
Предоставление материалов исследования или больных: Andrew B. Lassman, Lisa M. DeAngelis, Adilia Hormigo, Craig P. Nolan, Igor Gavrilovic, Lauren E. Abrey
Сбор и обработка данных: Jennifer L. Clarke, Joohee Sul, Lauren E. Abrey

Анализ и интерпретация данных: Jennifer L. Clarke, Fabio M. Iwamoto, Joohee Sul, Katherine Panageas, Sasan Karimi, Lauren E. Abrey

Подготовка рукописи: Jennifer L. Clarke, Andrew B. Lassman, Lauren E. Abrey

Окончательное одобрение рукописи: Jennifer L. Clarke, Fabio M. Iwamoto, Joohee Sul, Katherine Panageas, Andrew B. Lassman, Lisa M. DeAngelis, Adilia Hormigo, Craig P. Nolan, Igor Gavriloc, Sasan Karimi, Lauren E. Abrey

ЛИТЕРАТУРА

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
2. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al: Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* 88:1004-1011, 2003
3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003, 2005
4. Kurzen H, Naher H, Mohler T: Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. *Anticancer Drugs* 14:515-522, 2003
5. Tuettenberg J, Grobholz R, Korn T, et al: Continuous low-dose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase-2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:31-40, 2005
6. Kerbel RS, Kaen BA: The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 4:423-436, 2004
7. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al: Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 58:4363-4367, 1998
8. Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, et al: A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neuro Oncol* 4:39-43, 2002
9. Kong DS, Lee JI, Kim WS, et al: A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide-refractory glioblastoma. *Oncol Rep* 16:1117-1121, 2006
10. Perry JR, Rizek P, Cashman R, et al: Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The "rescue" approach. *Cancer* 113:2152-2157, 2008
11. Simon R, Norton L: The Norton-Simon hypothesis: Designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol* 3:406-407, 2006
12. Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, et al: One week on/one week off: A novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 62:2113-2115, 2004
13. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al: Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25:3357-3361, 2007
14. Reboul P, George P, Louisot P, et al: Study of retinoic acid effect upon retinoic acid receptors beta (RAR-beta) in C6 cultured glioma cells. *Biochem Mol Biol Int* 36:1097-1105, 1995
15. Bouterfa H, Picht T, Kess D, et al: Retinoids inhibit human glioma cell proliferation and migration in primary cell cultures but not in established cell lines. *Neurosurgery* 46:419-430, 2000
16. Rodts GE, Black KL: Transretinoic acid inhibits in vivo tumour growth of C6 glioma in rats: Effect negatively influenced by nerve growth factor. *Neurol Res* 16:184-186, 1994
17. Wismeth C, Hau P, Fabel K, et al: Maintenance therapy with 13-cis retinoid acid in high-grade glioma at complete response after first-line multimodal therapy—a phase-II study. *J Neurooncol* 68:79-86, 2004
18. Macdonald DR, Schold SC Jr, Cairncross JG: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990
19. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al: Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82:81-83, 2007
20. de Wit M, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al: Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 63:535-537, 2004
21. Clarke JL, Abrey LE, Karimi S, et al: Pseudoprogression (PsPr) after concurrent radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Oncol* 26:95s, 2008 (suppl; abstr 2025)
22. Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al: Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26:4189-4199, 2008
23. Chinot O, Barrie M, Courne de A, et al: Phase II study of temozolomide (TMZ) administered on a 7 days on-7 days off regimen as primary treatment before radiotherapy (RT) in inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Oncol* 23:119s, 2005 (suppl; abstr 1523)
24. Brandes AA, Francheschi E, Tosoni A, et al: MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192-2197, 2008



АТЛАС КЛИНИЧЕСКОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

Мел Ч. Уилкокс, Мигель Муньос-Навас, Джозеф Дж. Й. Санг (перевод с английского под редакцией Е.Д. Федорова)

Эта книга, в отличие от других подобных изданий, содержит наиболее современные иллюстрации эндоскопического исследования ЖКТ, что помогает безошибочно интерпретировать любые находки, встречающиеся в клинической практике.

Более 2000 иллюстраций (в последнее издание Атласа вошло более 75% новых) охватывают характерные особенности всего спектра патологических изменений ЖКТ.

Соответствующие гистологические и радиологические иллюстрации облегчают постановку диагноза.

Новые материалы по эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии помогают оптимальному использованию этой важной диагностической методики.

Построение материала от органа ЖКТ к заболеванию позволяет быстро отыскать нужные изображения.

Эскизы отдельных изображений подчеркивают основные особенности оригинального снимка.

Для эндоскопистов, гастроэнтерологов, гепатологов, онкологов.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Под редакцией М. Кэплина, Л. Кволса (перевод с английского)

В руководстве представлено современное состояние проблемы нейроэндокринных опухолей. Подробно рассмотрены история вопроса, эпидемиология и классификация. Отдельные главы посвящены генетике и диагностике этой группы заболеваний. Представлены рекомендации по консервативному и хирургическому лечению. В последних главах описаны алгоритмы и перспективы лечения, а также вопросы качества жизни больных. Книга хорошо иллюстрирована.

Для онкологов, эндокринологов и специалистов по диагностике.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения

(перевод с английского под редакцией Е.Г. Новиковой)

В атласе суммирована информация по основным нозологиям, встречающимся в практике онкогинеколога. По каждому заболеванию представлены общие сведения, а также основные принципы диагностики и лечения.

Главной особенностью атласа, обуславливающей его уникальность, служит подробное описание принципов и критериев определения стадии опухолей различных локализаций. В приведенных иллюстрациях проводится взаимосвязь между системами стадирования FIGO и AJCC в сочетании с данными УЗИ и МРТ. Расположение иллюстраций на едином развороте большого формата позволяет охватить весь спектр вариантов распространения опухолевого процесса.

Для онкогинекологов, хирургов, специалистов по диагностике, а также химио- и лучевой терапии.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И МЕЛАНОМА КОЖИ

Гильзутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р., Моисеев В.Н.

В руководстве рассматриваются этиология, классификация, диагностика, клиника, различные виды лечения злокачественных опухолей мягких тканей и кожи.

Обращается внимание на большую вариабельность клинических проявлений опухолей этого вида, трудности дифференциальной диагностики.

Представлены клинически разработанные методы комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей мягких тканей и кожи, методы свободной кожной пластики дефектов после хирургического лечения данной патологии.

Для онкологов, хирургов общей лечебной сети, патоморфологов и специалистов по лучевой диагностике.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Ю.Ю. Табакман

В книге представлена комплексная клинико-морфологическая характеристика рака эндометрия. Рассмотрены пути распространения рака, факторы прогноза, а также методы диагностики и лечения заболевания. Приведены современные классификации, в том числе гиперпластических процессов и предрака эндометрия. Отдельные разделы посвящены характеристике деструктивно-воспалительных изменений эндометрия в постменопаузе и рекомендациям по тактике ведения больных гиперплазией и предраком эндометрия.

Для онкологов, гинекологов, клинических патологов.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ

Лезвинская Е.М., Вавилов А.М.

В книге отражено представление о патогенезе первичных злокачественных лимфом кожи, дается подробная характеристика многообразных клинических вариантов этих заболеваний в соответствии с современными классификациями.

Описаны состояния, которые наиболее часто приходится дифференцировать от злокачественных лимфом кожи: поражения кожи при системных лимфомах, лейкозах, а также доброкачественных лимфопролиферативных процессах. Значительное внимание уделено современным методам диагностики злокачественных лимфом кожи, вопросам терапии и тактики диспансерного наблюдения больных.

Для дерматологов, онкологов, гематологов.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

Journal of Clinical Oncology (ISSN 0732-183X) is published 36 times a year, three times monthly, by the American Society of Clinical Oncology, 2318 Mill Road, Suite 800, Alexandria, VA 22314. Periodicals postage is paid at Alexandria, VA, and at additional mailing offices.

Postmaster: Send all changes of address for *Journal of Clinical Oncology* subscribers to:

JCO Customer Service
2318 Mill Road, Suite 800
Alexandria, VA 22314

Editorial Correspondence (manuscript-related inquiries):

Daniel G. Haller, MD, Editor-in-Chief

Journal of Clinical Oncology

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 703-797-1900; Fax: 703-684-8720

E-mail: jco@asco.org; Internet: www.jco.org

American Society of Clinical Oncology membership-related queries should be addressed to:

ASCO Member Services

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 703-299-0158; Toll-free: 888-282-2552

Fax: 703-299-0255

E-mail: membermail@asco.org; Internet: www.asco.org

Hours: Monday-Friday, 8:30 a.m.-5:30 p.m. Eastern Time

Customer Service, Subscriptions, and Changes of Address:

JCO Customer Service

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 888-273-3508 or 703-519-1430; Fax: 703-518-8155

E-mail: jcoservice@asco.org

Online orders/renewals: www.jco.org/subscriptions

Orders and Payments

P.O. Box 37211

Baltimore, MD 21279-3211

2010 Individual Subscription Rates

	US	Int'l
Individuals	\$578	\$802
In-Training*	\$289	\$401

*To qualify for a nonmember in-training subscription, please supply your name, date of study, and signature of your academic advisor on school letterhead.

2010 Institutional Subscription Rates

	US	Int'l
Tier 1	\$ 817	\$1,129
Tier 2	\$ 951	\$1,262
Tier 3	\$1,373	\$1,674
Tier 4	\$1,513	\$1,813
Tier 5	Contact us for a quote	

Important notes:

1. Prices are in effect September 1, 2009, through August 31, 2010.

2. Rates include print plus online access. Institutional online access is a single-site license, which allows an unlimited number of concurrent users at one location.
3. Subscribers outside the US, please add \$100 per print subscription if you want expedited air freight delivery.
4. Prices quoted are in US dollars and payments must be made in US dollars. Prices are subject to change.
5. The publisher allows for a 5% discount to recognized subscription agents. Orders from subscription agents need to include "end user" information, for purposes of verifying type of institution. 5% discount is not offered on consortia orders.
6. Single issue prices: \$40 US, \$50 International.
7. Established in 1983, *Journal of Clinical Oncology* publishes 36 issues beginning in 2005.
8. Online access includes one print subscription. Additional print subscriptions are available.
9. JCO Legacy Archive (electronic back issues from January 1983 through December 1998) is also available; price \$500.

2010 Institutional Subscription Tiers

Academic Tier

Primary/secondary school	1
Undergraduate (baccalaureate) or master's level college/university	2
Doctorate-granting research university	3
Medical school	3
University consortium or shared network	5

Medical Tier

Private practice office or clinic	1
Residency program	1
Nursing school or allied health training program (eg, chiropractic, physical therapy)	2
Community hospital or clinic (not a major teaching or clinical research facility)	2
Major teaching or research hospital (medical school-affiliated, multiple residency programs)	3
Health care network (multisite shared access)	5

Public/Nonprofit Tier

Nonresearch public library	1
Independent research library	2
Small nonprofit or government research laboratory	2
Health policy or advocacy nonprofit	2
Local or regional government agency/ministry (eg, city or state public health authority)	2
Charitable organization	2
Professional society or trade union	2
Industry trade association	2
Large nonprofit/government research institute or national government agency	4
Consortia, multisite licenses	5

Corporate Tier

Small for-profit organization (eg, small consulting partnership, law firm)	3
Midsize for-profit organization (eg, regional or national corporation)	4
Large for-profit organization (eg, multinational corporation)	5

Prices are subject to change without notice. Current prices are in effect for back volumes and back issues. Single issues, both current and back, exist in limited quantities and are offered for sale subject to availability. Back issues sold in conjunction with a subscription are on a prorated basis.

USA Licenses/Consortia

David Charles
eLicensing
92 Avenue du General de Gaulle
78600 Maisons-Laffitte, France
Telephone/Fax: +33-1-39-12-29-29
E-mail: dc.licensing@orange.fr

European Countries and India Licenses and Consortia

David Charles
eLicensing
92 Avenue du General de Gaulle
78600 Maisons-Laffitte, France
Telephone/Fax: +33-1-39-12-29-29
E-mail: dc.licensing@orange.fr

Japan: Orders should be placed through:
USACO Corporation
2-17-12 Higashi-Azuba Minato-ku
Tokyo, Japan 106-0044
Telephone: +81-3-3505-3529; Fax: +81-3-3505-6284
E-mail: import@usaco.co.jp; Internet: www.usaco.co.jp

China: Orders should be placed through:
Charlesworth China
Beijing Modern Palace Building, 12th Floor
No. 20, Dongsanhuan Nanlu
Chaoyang District
Beijing 100022
PR China
Telephone: +86-10-6779-1601; Fax: +86-10-6779-9806
E-mail: sales@charlesworth.com.cn
Web site: 222.charlesworth.com.cn (in Mandarin)
and www.charlesworth.com

Central/South America, The Caribbean

Accucoms (US), Inc.
West Point Commons
1816 West Point Pike, Suite 201
Lansdale, PA 19446
Telephone: 215-395-5026
Fax: 215-660-5042
e-mail: anouk.snijders@accucoms.com
Web site: www.accucoms.com

Display Advertising/Classifieds/Commercial Reprints/ Sponsored Subscriptions

The Walchli Tauber Group, Inc.
225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: 443-512-8899; Fax: 443-512-8909
Web site: www.wt-group.com

Permissions Requests should be sent to:
Licensing, Rights, and Permissions Division
American Society of Clinical Oncology
2318 Mill Road, Suite 800
Alexandria, VA 22314
Telephone: 571-483-1714; Fax: 703-518-5094
E-mail: permissions@asco.org

Free Public Access: *JCO* provides free online access to original research articles older than one year at www.jco.org. Online readers can access *JCO* research that is more than 12 months old without a subscription; this includes articles published from January 1999 to the present. Additionally, all ASCO Special Articles, all Editorials, all Comments and Controversies papers, the Art of Oncology series, and the Correspondence section are free immediately upon publication.

Disclaimer: The ideas and opinions expressed in *Journal of Clinical Oncology (JCO)*, do not necessarily reflect those of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). The mention of any product, service, or therapy in this publication or in any advertisement in this publication should not be construed as an endorsement of the products mentioned. It is the responsibility of the treating physician or other health care provider, relying on independent experience and knowledge of the patient, to determine drug dosages and the best treatment for the patient. Readers are advised to check the appropriate medical literature and the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify approved uses, the dosage, method, and duration of administration, or contraindications. Readers are also encouraged to contact the manufacturer with questions about the features or limitations of any products. ASCO assumes no responsibility for any injury or damage to persons or property arising out of or related to any use of the material contained in this publication or to any errors or omissions.

Copyright © 2009 by American Society of Clinical Oncology unless otherwise indicated. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means now or hereafter known, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher. Printed in the United States of America.

The appearance of the code at the bottom of the left column of the first page of an article in this journal indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients, for those registered with the Copyright Clearance Center Inc (222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923; 978-750-8400; www.copyright.com). This consent is given on the condition that the copier pay the stated per-copy fee for that article through the Copyright Clearance Center, Inc. for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the US Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works, or for resale. Absence of the code indicates that the material may not be processed through the Copyright Clearance Center Inc.

CPT® is a trademark of the American Medical Association.