

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

В номере

**Рак второй молочной железы у носительниц мутации
BRCA1/BRCA2: новый подход**

Judy E. Garber, Mehra Golshan

**Использование мобильных телефонов и риск возникновения
опухолей: метаанализ**

Seung-Kwon Myung et al.

**Последняя версия стадирования и классификации
меланомы AJCC 2009**

Charles M. Balch et al.

**Успехи клинической онкологии 2009: наиболее значимые
достижения в лечении, профилактике и скрининге
онкологических заболеваний. Сообщение Американского
общества клинической онкологии (ASCO)**

Nicholas J. Petrelli et al.

www.jco.org

Публикация Американского общества клинической онкологии



Официальный перевод избранных статей
из *Journal of Clinical Oncology*

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

Том 4, № 1 С О Д Е Р Ж А Н И Е Январь — март 2010

Редакционные статьи

- Рак второй молочной железы у носительниц мутации *BRCA1/BRCA2*: новый подход**
Judy E. Garber, Mehra Golshan 1

Оригинальные сообщения

- Исследование III фазы четырех содержащих цисплатин двойных комбинаций в лечении рецидивирующего или персистирующего рака шейки матки IVB стадии: исследование Gynecologic Oncology Group**
Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta, Cecelia H. Boardman, Jo Benda, David Cella 3

- Сравнение лапароскопии с лапаротомией как метода хирургического стадирования рака матки: исследование LAP2, проведенное Gynecologic Oncology Group**
Joan L. Walker, Marion R. Piedmonte, Nick M. Spirtos, Scott M. Eisenkop, John B. Schlaerth, Robert S. Mannel, Gregory Spiegel, Richard Barakat, Michael L. Pearl, Sudarshan K. Sharma 10

- Плацебо-контролируемое двойное слепое проспективное рандомизированное исследование эффективности октреотида LAP в контроле опухолевого роста у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки: сообщение исследовательской группы PROMID**
Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Blaker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, Rudolf Arnold 17

- Риск рака второй молочной железы у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2***
Monika K. Graeser, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ulrich Bick, Karin Kast, Ursula G. Froster, Bettina Schlehe, Astrid Bechtold, Norbert Arnold, Sabine Preisler-Adams, Carolin Nestle-Kraemling, Mohammad Zaino, Markus Loeffler, Marion Kiechle, Alfons Meindl, Dominic Varga, Rita K. Schmutzler 25

(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 Издательского дома «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, предоставленным 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.

Бевацизумаб в монорежиме или в комбинации с иринотеканом при рецидивах глиобластомы

Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Martin K. Nicholas, Randy Jensen, James Vredenburgh, Jane Huang, Maoxia Zheng, Timothy Cloughesy 31

Использование мобильных телефонов и риск возникновения опухолей: метаанализ

Seung-Kwon Myung, Woong Ju, Diana D. McDonnell, Yeon Ji Lee, Gene Kazinets, Chih-Tao Cheng, Joel M. Moskowitz 39

Последняя версия стадирования и классификации меланомы AJCC 2009

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak 47

Увеличение ранней бессобытийной выживаемости при применении иматиниба у детей с острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой: исследование Children's Oncology Group

Kirk R. Schultz, W. Paul Bowman, Alexander Aledo, William B. Slayton, Harland Sather, Meenakshi Devidas, Chenguang Wang, Stella M. Davies, Paul S. Gaynon, Michael Trigg, Robert Rutledge, Laura Burden, Dean Jorstad, Andrew Carroll, Nyla A. Heerema, Naomi Winick, Michael J. Borowitz, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, BruceC amitta 54

Даунорубин vs митоксантрон vs идарубин в качестве индукционной и консолидирующей химиотерапии у взрослых с острым миелоидным лейкозом: исследование AML-10, проведенное группами EORTC и GIMEMA

Franco Mandelli, Marco Vignetti, Stefan Suciu, Roberto Stasi, Maria-Concetta Petti, Giovanna Meloni, Petra Muus, Filippo Marmont, Jean-Pierre Marie, Boris Labar, Xavier Thomas, Francesco Di Raimondo, Roel Willemze, Vincenzo Liso, Felicetto Ferrara, Liliana Baila, Paola Fazi, Robert Zittoun, Sergio Amadori, Theo de Witte 61

Комбинация VMP (бортезомиб, мелфалан и преднизон) активна и хорошо переносится больными с впервые диагностированной множественной миеломой и умеренно сниженной функцией почек, а также улучшает эту функцию: когортный анализ исследования III стадии VISTA

Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Ofer Shpilberg, Efstathios Kastritis, Martin Kropff, Maria T. Petrucci, Michel Delforge, Julia Alexeeva, Rik Schots, Tamas Masszi, Maria-Victoria Mateos, William Deraedt, Kevin Liu, Andrew Cakana, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel 68

Текущие сообщения ASCO

Успехи клинической онкологии 2009: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas, Linda T. Vahdat, Jennifer Obel, Nicholas Vogelzang, Maurie Markman, John W. Sweetenham, David Pfister, Mark G. Kris, Lynn M. Schuchter, Raymond Sawaya, Derek Raghavan, Patricia A. Ganz, Barnett Kramer 76

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

практическая медицина

Адрес для корреспонденции

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«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

РЕДАКТОР

С.А. Тюляндин, 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

ООО ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

практическая медицина

Консультанты

Л.В. Демидов, д-р мед. наук,

профессор (Москва) — меланома

Формат 60 × 90 1/8

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

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*

Patricia A. Ganz, MD, *Los Angeles, CA*

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

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

EDITORIAL BOARD

Matti S. Aapro, MD *Genolier, Switzerland*
Eddie K. Abdalla, MD *Houston, TX*
Peter C. Adamson, MD *Philadelphia, PA*
Alex A. Adjei, MD, PhD *Buffalo, NY*
Nasser K. Altorki, MD *New York, NY*
Robert J. Amdur, MD *Gainesville, FL*
Stephen M. Ansell, MD, PhD *Rochester, MN*
Robert J. Arceci, MD, PhD *Baltimore, MD*
Nancy E. Avis, PhD *Winston-Salem, NC*

Andrea Bacigalupo, MD *Genoa, Italy*
Sharyn D. Baker, PharmD, PhD *Memphis, TN*
Edward P. Balaban, DO *Wexford, PA*
Charles M. Balch, MD *Baltimore, MD*
Elizabeth H. Baldini, MD, MPH *Boston, MA*
Karla V. Ballman, PhD *Rochester, MN*
Bart Barlogie, MD, PhD *Little Rock, AK*
Harry Bartelink, MD, PhD *Amsterdam, Netherlands*
Debra Barton, RN, PhD, AOCN *Rochester, MN*
Tracy Batchelor, MD *Boston, MA*
Jonathan J. Beitler, MD, MBA *Atlanta, GA*
Jacques Belghiti, MD *Clichy, France*
Adam C. Berger, MD *Philadelphia, PA*
Helga Bernhard, MD *Darmstadt, Germany*
Jacques Bernier, MD, PhD *Genolier, Switzerland*
Donald A. Berry, MD, PhD *Houston, TX*
Joan Bladé, MD *Barcelona, Spain*
Susan M. Blaney, MD *Houston, TX*
Douglas Blayney, MD *Ann Arbor, MI*
Ivan M. Borrello, MD *Baltimore, MD*
Jeffrey D. Bradley, MD *St Louis, MO*
Julie R. Brahmer, MD, MSc *Baltimore, MD*
Vivien Bramwell, MBBS, PhD *Calgary, Canada*
Bruce Brockstein, MD *Evanston, IL*
Alan K. Burnett, MD *Cardiff, United Kingdom*
Howard A. Burris, MD *Nashville, TN*

William G. Cance, MD *Gainesville, FL*
Alfredo Carrato, MD *Elche, Spain*
Peter Carroll, MD *San Francisco, CA*
Doug Case, PhD *Winston-Salem, NC*
Asher Chanan-Khan, MD *Buffalo, NY*
Victor T. Chang, MD *East Orange, NJ*
Michael A. Choti, MD *Baltimore, MD*
Edward Chu, MD *New Haven, CT*
Christine H. Chung, MD *Nashville, TN*
Gerald Clamon, MD *Iowa City, IA*
Joseph I. Clark, MD *Maywood, IL*
Fergus V. Coakley, MD *San Francisco, CA*
Hiram S. Cody III, MD *New York, NY*
Ezra E. W. Cohen, MD *Chicago, IL*
Peter Cohen, MD *Cleveland, OH*
Graham A. Colditz, MD, DrPH *St Louis, MO*
Jerry Collins, PhD *Rockville, MD*
PierFranco Conte, MD *Modena, Italy*
Kathleen A. Cooney, MD *Ann Arbor, MI*
Jorge E. Cortes, MD *Houston, TX*
Richard J. Cote, MD *Los Angeles, CA*
George Coukos, MD *Philadelphia, PA*
John V. Cox, MD *Dallas, TX*

Myron S. Czuczman, MD *Buffalo, NY*
Lloyd E. Damon, MD *San Francisco, CA*
Adil I. Daud, MD *San Francisco, CA*
Susan A. Davidson, MD *Denver, CO*
Stella M. Davies, MBBS, PhD, MRCP *Cincinnati, OH*
Johann S. de Bono, MB, ChB, MSc, PhD *London, United Kingdom*
E. Claire Dees, MD *Chapel Hill, NC*
Daphne de Jong, MD *Amsterdam, Netherlands*
Thomas F. Delaney, MD *Boston, MA*
Jean-Yves Delattre, MD *Paris, France*
Marcos de Lima, MD *Houston, TX*
Wendy Demark-Wahnefried, PhD, RD *Houston, TX*
Angela DeMichele, MD, MSCE *Philadelphia, PA*
Todd L. Demmy, MD *Buffalo, NY*
Ralph W. de Vere White, MD *Davis, CA*
Afshin Dowlati, MD *Cleveland, OH*

Alexander M. Eggermont, MD, PhD *Rotterdam, Netherlands*
Elena B. Elkin, PhD *New York, NY*
Lee M. Ellis, MD *Houston, TX*
Leif W. Ellisen, MD, PhD *Boston, MA*
Leisha A. Emens, MD, PhD *Baltimore, MD*
Ronald D. Ennis, MD *New York, NY*
Susanne Martina Eschmann, MD *Tübingen, Germany*
B. Mark Evers, MD *Galveston, TX*

Stefan Faderl, MD *Houston, TX*
Luis E. Fayad, MD *Houston, TX*
Enriqueta Felip, MD *Barcelona, Spain*
Robert L. Ferris, MD, PhD *Pittsburgh, PA*
James Feusner, MD *Oakland, CA*
Howard A. Fine, MD *Bethesda, MD*
Michael J. Fisch, MD, MPH *Houston, TX*
Susan Gross Fisher, PhD *Rochester, NY*
Lawrence Fong, MD *San Francisco, CA*
Francine M. Foss, MD *New Haven, CT*
Wayne L. Furman, MD *Memphis, TN*

Amar Gajjar, MD *Memphis, TN*
Laurie E. Gaspar, MD *Denver, CO*
Edward P. Gelmann, MD *New York, NY*
Michael K. Gibson, MD *Pittsburgh, PA*
Maura Gillison, MD, PhD *Baltimore, MD*
Sharon H. Giordano, MD, MPH *Houston, TX*
Barbara A. Goff, MD *Seattle, WA*
Peter Goldstraw, MD *London, United Kingdom*
Ajay K. Gopal, MD *Seattle, WA*
Leo I. Gordon, MD *Chicago, IL*
Carolyn C. Gotay, PhD *Honolulu, HI*
William M. Grady, MD *Seattle, WA*
Frederick L. Greene, MD *Charlotte, NC*
Jean Grem, MD *Omaha, NE*
Stuart A. Grossman, MD *Baltimore, MD*
Jose G. Guillem, MD, MPH *New York, NY*

Robert Haddad, MD *Boston, MA*
Susan Halabi, MD *Durham, NC*
Samir Hanash, MD *Seattle, WA*
Nasser Hanna, MD *Indianapolis, IN*
Nadia Harbeck, MD, PhD *Munich, Germany*
Lee J. Helman, MD *Bethesda, MD*
James G. Herman, MD *Baltimore, MD*
Joanne M. Hilden, MD *Cleveland, OH*
Bruce Hillman, MD *Charlottesville, VA*
Tien Hoang, MD *Madison, WI*
Andreas Hochhaus, MD *Mannheim, Germany*
Ronald Hoffman, MD *New York, NY*
Ernst Holler, MD *Regensburg, Germany*
Richard Hoppe, MD *Stanford, CA*
Eric D. Hsi, MD *Cleveland, OH*
Clifford A. Hudis, MD *New York, NY*
Arti Hurria, MD *Duarte, CA*
Maha Hussain, MD *Ann Arbor, MI*

David H. Ison, MD, PhD *New York, NY*
Federico Innocenti, MD, PhD *Chicago, IL*

Salma Jabbour, MD *New Brunswick, NJ*
Joseph O. Jacobson, MD *Salem, MA*
Elizabeth M. Jaffee, MD *Baltimore, MD*
Mohammad Jahanzeb, MD *Memphis, TN*
Pasi A. Jänne, MD, PhD *Boston, MA*
Sima Jeha, MD *Memphis, TN*
Steven Joffe, MD, MPH *Boston, MA*
David H. Johnson, MD *Nashville, TN*
Ian Judson, MD *London, United Kingdom*

Brad Kahl, MD *Madison, WI*
Katherine L. Kahn, MD *Los Angeles, CA*
Amin I. Kassis, PhD *Boston, MA*
Noah D. Kauff, MD *New York, NY*
Howard L. Kaufman, MD *New York, NY*
Nancy L. Keating, MD, MPH *Boston, MA*
William Kevin Kelly, DO *New York, NY*
Kemp H. Kernstine, MD, PhD *Los Angeles, CA*
Seema A. Khan, MD *Chicago, IL*
H. Jean Khoury, MD *Atlanta, GA*
Deepak Khuntia, MD *Madison, WI*
Jae Weon Kim, MD *Seoul, Republic of Korea*
Christopher King, PhD *Stanford, CA*
John M. Kirkwood, MD *Pittsburgh, PA*
Keith L. Knutson, PhD *Rochester, MN*
Andre Kroski, MD MBA, MA *Philadelphia, PA*
Lee M. Krug, MD *New York, NY*
Henry M. Kuerer, MD, PhD *Houston, TX*
Larry E. Kun, MD *Memphis, TN*
Larry W. Kwak, MD, PhD *Houston, TX*

Peter Lance, MD *Tucson, AZ*
Corey J. Langer, MD *Philadelphia, PA*
Primo N. Lara Jr, MD *Sacramento, CA*
Richard A. Larson, MD *Chicago, IL*
Quynh-Thu Le, MD *Stanford, CA*
Axel le Cesne, MD *Villejuif, France*
Nancy Y. Lee, MD *New York, NY*

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

EDITORIAL BOARD

Stephanie J. Lee, MD, MPH *Seattle, WA*
Natasha B. Leighl, MD, MMSc *Toronto, Canada*
John P. Leonard, MD *New York, NY*
Christopher J. Logothetis, MD *Houston, TX*
Andrew M. Lowy, MD *San Diego, CA*
Karen Lu, MD *Houston, TX*
Thomas J. Lynch, MD *Boston, MA*

Mitchell Machtay, MD *Philadelphia, PA*
Michael P. MacManus, MD *Melbourne, Australia*
Harvey J. Mamon, MD, PhD *Boston, MA*
David A. Mankoff, MD, PhD *Seattle, WA*
Maurie Markman, MD *Houston, TX*
David I. Marks, MD, PhD *Bristol, United Kingdom*
James Marshall, MD *Buffalo, NY*
Ron H. J. Mathijssen, MD, PhD *Rotterdam, Netherlands*
Katherine K. Matthay, MD *San Francisco, CA*
Ursula A. Matulonis, MD *Boston, MA*
Richard T. Maziarz, MD *Portland, OR*
William J. McCarthy, PhD *Los Angeles, CA*
Jeannine S. McCune, PharmD *Seattle, WA*
David F. McDermott, MD *Boston, MA*
Kelly M. McMasters, MD, PhD *Louisville, KY*
Douglas G. McNeel, MD, PhD *Madison, WI*
Thomas E. Merchant, DO, PhD *Memphis, TN*
James M. Metz, MD *Philadelphia, PA*
William H. Meyer, MD *Oklahoma City, OK*
Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH *Boston, MA*
Hironobu Minami, MD *Kobe, Japan*
Mark M. Moasser, MD *San Francisco, CA*
Tony S.K. Mok, MD *Hong Kong, China*
Bruce Montgomery, MD *Seattle, WA*
Pamela N. Munster, MD *San Francisco, CA*

Claude Nahmias, PhD *Knoxville, TN*
Robert S. Negrin, MD *Stanford, CA*
Donato Nitti, MD *Padova, Italy*

Owen A. O'Connor, MD, PhD *New York, NY*
Steven J. O'Day, MD *Santa Monica, CA*
Kevin C. Oeffinger, MD *New York, NY*
Eduardo Olavarria, MD, PhD *Pamplona, Spain*
David W. Ollila, MD *Chapel Hill, NC*
Umberto Omodei, MD *Collebeate, Italy*
Brian O'Sullivan, MD *Toronto, Canada*
Robert Z. Orłowski, MD, PhD *Houston, TX*
David M. Ota, MD *Durham, NC*

Xavier Paoletti, PhD *Paris, France*
Alberto S. Pappo, MD *Houston, TX*
Edward F. Patz Jr, MD *Durham, NC*
David F. Penson MD, MPH *Los Angeles, CA*
Roberto Pili, MD *Baltimore, MD*
Alan Pollack, MD, PhD *Philadelphia, PA*
Brad H. Pollock, MPH, PhD *San Antonio, TX*

Anil Potti, MD *Durham, NC*
Michael Prados, MD *San Francisco, CA*
Joseph C. Presti Jr, MD *Stanford, CA*
Ching-Hon Pui, MD *Memphis, TN*

Markus Raderer, PhD *Vienna, Austria*
Joseph Ragaz, MD *Montreal, Canada*
Ashwani Rajput, MD *Buffalo, NY*
Scott D. Ramsey, MD *Seattle, WA*
William F. Regine, MD *Baltimore, MD*
Alfred Reiter, MD *Giessen, Germany*
Victor E. Reuter, MD *New York, NY*
Donald A. Richards, MD, PhD *Tyler, TX*
Brian I. Rini, MD *Cleveland, OH*
Danny Rischin, MD *Melbourne, Australia*
Leslie L. Robison, PhD *Memphis, TN*
Jorge E. Romaguera, MD *Houston, TX*
Carol L. Rosenberg, MD *Boston, MA*
Jonathan E. Rosenberg, MD *Boston, MA*
Kenneth Rosenzweig, MD *New York, NY*
Jeffrey S. Ross, MD *Albany, NY*
Eric H. Rubin, MD *New Brunswick, NJ*
Charles J. Ryan, MD *San Francisco, CA*

Giuseppe Saglio, MD *Torino, Italy*
Gilles Salles, MD, PhD *Pierre-Bénite, France*
Howard M. Sandler, MD, MS *Ann Arbor, MI*
Linda Sarna RN, DNSc *Los Angeles, CA*
Norbert Schmitz, MD *Hamburg, Germany*
Hans-Joachim Schmoll, MD *Halle, Germany*
Lowell E. Schnipper, MD *Boston, MA*
Ann G. Schwartz, PhD, MPH *Detroit, MI*
Lawrence H. Schwartz, MD *New York, NY*
Laurie H. Sehn, MD, MPH *Vancouver, Canada*
Michael V. Seiden, MD, PhD *Boston, MA*
Stephen F. Sener, MD *Evanston, IL*
Jonathan Serody, MD *Chapel Hill, NC*
John F. Seymour, MBBS, PhD *Victoria, Australia*
Lesley Seymour, MD *Kingston, Canada*
Ashok R. Shaha, MD *New York, NY*
Frances A. Shepherd, MD *Toronto, Canada*
Jill M. Siegfried, PhD *Pittsburgh, PA*
Lewis B. Silverman, MD *Boston, MA*
Samuel Singer, MD *New York, NY*
B. Douglas Smith, MD *Baltimore, MD*
Lawrence J. Solin, MD *Philadelphia, PA*
A. Gregory Sorensen, MD *Boston, MA*
Jean-Charles Soria, MD, PhD *Villejuif, France*
Christos Sotiropoulos, MD, PhD *Brussels, Belgium*
Dimitrios Spentzos, MD *Boston, MA*
William P. Steward, MD, PhD *Leicester, United Kingdom*

Thomas E. Stinchcombe, MD *Chapel Hill, NC*
Martin R. Stockler, MBBS, MSc *Sydney, Australia*
Roger Stupp, MD *Lausanne, Switzerland*
Stefan Suciu, MSc, PhD *Brussels, Belgium*

Stephen G. Swisher, MD *Houston, TX*

Josep Tabernero, MD *Barcelona, Spain*
Chris H. Takimoto, MD, PhD *San Antonio, TX*
Kenneth K. Tanabe, MD *Boston, MA*
John F. Thompson, MD *Sydney, Australia*
Kensei Tobinai, MD, PhD *Tokyo, Japan*
Marcie R. Tomblyn, MD, MS *Minneapolis, MN*
Guy C. Toner MBBS, MD *East Melbourne, Australia*
William D. Travis, MD *New York, NY*
Claes G. Trope MD, PhD *Oslo, Norway*
Donald E. Tsai, MD, PhD *Philadelphia, PA*
Andrew T. Turrissi III, MD *Detroit, MI*
Douglas S. Tyler, MD *Durham, NC*

Susan G. Urba, MD *Ann Arbor, MI*

William Vainchenker, MD, PhD *Villejuif, France*

Richard A. Van Etten, MD, PhD *Boston, MA*
Harm Van Tinteren, PhD *Amsterdam, Netherlands*
Johan Vansteenkiste, MD, PhD *Leuven, Belgium*

Paolo Verderio, PhD *Milan, Italy*
Ignace B. Vergote, MD, PhD *Leuven, Belgium*
Jan B. Vermorken, MD, PhD *Edegem, Belgium*
Stephane Vignot, MD *Paris, France*
Miguel A. Villalona-Calero, MD *Columbus, OH*
Robert H. Vonderheide, MD, PhD *Philadelphia, PA*

Henry Wagner Jr, MD *Hershey, PA*
Edmund K. Waller, MD *Atlanta, GA*
Robyn Ward, MD, PhD *Sydney, Australia*
Edus H. Warren, MD, PhD *Seattle, WA*
Randal S. Weber, MD *Houston, TX*
Wolfgang Weber, MD *Los Angeles, CA*
George J. Weiner, MD *Iowa City, IA*
Tim Whelan, BM, BCh, MSc *Hamilton, Canada*

Julia White, MD *Milwaukee, WI*
James A. Whitlock, MD *Nashville, TN*
Lynn D. Wilson, MD, MPH *New Haven, CT*
Jane Winter, MD *Chicago, IL*
Lori J. Wirth, MD *Boston, MA*
Robert L. Witt, MD *Newark, DE*
Jedd D. Wolchok, MD *New York, NY*
Joanne Wolfe, MD, MPH *Boston, MA*
Antonio C. Wolff, MD *Baltimore, MD*
Stuart J. Wong, MD *Milwaukee, WI*
Frank Worden, MD *Ann Arbor, MI*

Joachim Yahalom, MD *New York, NY*
Douglas Yee, MD *Minneapolis, MN*
Greg Yothers, PhD *Pittsburgh, PA*

Andrew D. Zelenetz, MD, PhD *New York, NY*

Рак второй молочной железы у носительниц мутации *BRCA1/BRCA2*: НОВЫЙ ПОДХОД

Judy E. Garber, Mehra Golshan, *Dana Farber Cancer Institute; Brigham and Women's Hospital, Boston, MA*

См. также статью на с. 25.

Выявление генов *BRCA1* и *BRCA2*, ответственных за развитие рака молочной железы и яичников, в середине 1990-х годов и быстрое введение генетического тестирования превзошли все ожидания. Обследованы тысячи женщин и семей, многие участвуют в продолжающихся исследованиях. Ученые всего мира (например, Консорциум исследователей генов-модификаторов *BRCA1/2* и Консорциум ассоциации по раку молочной железы) объединяют свои усилия в попытках оценить риск рака яичников и молочной железы у непораженных носительниц мутаций путем оценки специфического риска мутаций, образа жизни и растущего перечня генов-модификаторов. Одна из важных целей этой работы — обеспечить точную и стабильную оценку специфических рисков первичного рака и поражения второй молочной железы, яичников и иных злокачественных опухолей, а также эффективности вмешательств, снижающих риск. Эти данные помогут принять решение о дополнении или замене наблюдения терапевтическими либо хирургическими вмешательствами, уменьшающими риск рака. Обратной стороной таких вмешательств является необходимость реконструктивных операций, борьба с симптомами менопаузы, коррекция психологических и эмоциональных нарушений.

Когда о значимости мутаций *BRCA1/2* стало только известно, основное внимание уделялось женщинам с диагностированным раком молочной железы, через которых проводилась генетическая оценка риска опухолей у родственников. Сейчас можно утверждать, что знания о мутации *BRCA1/2* начинают влиять на лечение рака молочной железы и яичников. Согласно данным ранней фазы исследований, представленным Американским обществом клинической онкологии в 2009 г., носительницы герминативных мутаций *BRCA1/2* с метастатическим раком молочной железы и яичников реагировали на лечение новым ингибитором PARP, а носительницам мутации *BRCA1* с недавно диагностированным раком молочной железы помогал цисплатин (препарат, повреждающий ДНК). Возможно, это позволит направленно отбирать препараты для лечения больных этой группы.¹⁻³ Необходимым критерием включения в эти исследования, проводившиеся во многих странах мира, было наличие мутаций *BRCA1/2*. Рассмотрение вопроса об участии в клинических испытаниях перспективных таргетных препаратов приведет к массовому генетическому обследованию женщин с метастатическим раком молочной железы и яичников. Если при этом выяснится, что пациенткам с раком молочной железы или яичников, связанным с мутацией

BRCA1/2, требуется иное лечение, нежели в спорадических случаях этого заболевания, генетическое тестирование может стать частью стандартного обследования при метастатическом поражении, а затем и частью первичной диагностики рака молочной железы или яичников.

Это время уже настало? Возможно, при выборе лечения впервые диагностированного рака молочной железы хирурги и радиологи могли бы учитывать наличие мутации *BRCA1/2*. Сейчас, несмотря на отсутствие идеальных данных длительного наблюдения, нет оснований полагать, что носительницы мутации *BRCA1/2* существенно более чувствительны к канцерогенному действию облучения или их рак молочной железы резистентен к лечебным эффектам ионизирующего излучения.^{4,5} Однако, по данным многих исследований, у носительниц мутации *BRCA1/2* увеличен риск рака второй молочной железы.^{4,7} Некоторые группы включили эти данные в алгоритм выбора вида операции. Зная о наличии мутации, женщины с диагнозом рака молочной железы предпочитали двустороннюю мастэктомию, а не лампэктомию с лучевой терапией, и это не было для них чрезмерным стрессом.⁸⁻¹¹

Нужно ли рекомендовать всем больным раком молочной железы с мутациями *BRCA1/2* двустороннюю мастэктомию? В текущем номере «*Journal of Clinical Oncology*» Graeser et al.¹² опубликовали важные данные по этому вопросу. Исследователи использовали проспективные данные германского регистра Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (Консорциум по наследственному раку молочной железы и яичников) более чем за 10 лет, что позволило провести точную количественную оценку риска инвазивного рака второй молочной железы у женщин с герминативными мутациями *BRCA1* или *BRCA2* в зависимости от возраста постановки первичного диагноза. По их данным, общий риск рака в другой молочной железе у носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* через 25 лет после постановки первичного диагноза приближался к 50 % и продолжал расти. Как и в других когортах, у женщин с мутациями *BRCA1* первый и второй рак молочной железы диагностировались в значительно более молодом возрасте. Это представляется важным, поскольку, чем моложе пациентка при постановке первого диагноза, тем выше риск возникновения опухоли в другой молочной железе. У самых молодых женщин (первый рак молочной железы диагностирован до 40 лет) риск опухолевого поражения другой молочной железы достиг 62,9 % (95%-й доверительный интервал 50,4–75,4 %). В то же время у носительниц мутации *BRCA1*, у которых первый рак молочной железы возник после 50 лет, риск второй опухоли составил

19,6 %, а при мутации *BRCA2* — 16,7 %. В общей популяции риск рака другой молочной железы находится в этом же диапазоне.¹³ Авторы представили эти данные в виде очень удобной таблицы, содержащей информацию о мутации гена, возрасте постановки диагноза и интервале с момента диагностики первой опухоли.

Эти данные служат по крайней мере двум важным целям. Первое: у женщин с мутациями *BRCA1/2*, диагностированными в молодом возрасте, команда врачей, занимающихся лечением рака молочной железы, должна обязательно рассматривать возможность поражения второй молочной железы. Поскольку у большинства женщин при обнаружении первой опухоли статус *BRCA1/2* неизвестен, хирурги должны оценить риск носительства соответствующей мутации по возрасту возникновения опухоли, семейному анамнезу, этнической принадлежности и гистологическим признакам и при наличии показаний направить пациентку на генетическое обследование. Конечно, некоторые женщины не захотят обсуждать вопрос о генетическом обследовании или профилактической мастэктомии сразу после постановки диагноза; им нужно предоставить возможность не торопиться с решением. Кроме того, необходимо рассмотреть и другие факторы, препятствующие профилактике рака второй молочной железы: плохой прогноз выявленной опухоли, высокая вероятность осложнений и летального исхода от конкурирующих причин.¹⁴ Для молодых носительниц мутации *BRCA1/2* мастэктомия с реконструктивными операциями должна стать неотъемлемой частью системных методов лечения наряду с профилактической сальпингоофорэктомией и адъювантной лучевой терапией, проведенными в оптимальной последовательности. Женщинам, узнавшим о носительстве мутации *BRCA1/2* через несколько лет после постановки диагноза рака молочной железы в молодом возрасте, можно предложить отсроченную мастэктомию другой молочной железы, хотя это не так важно, как профилактика рака яичников, учитывая наблюдение, а также методы гормоно- и химиопрофилактики рака молочной железы. Имеет значение и тот факт, что к моменту постановки диагноза рака молочной железы носительницы *BRCA1/2* находятся в более зрелом возрасте, а по данным Graeser et al.,¹² вопрос о риске поражения второй молочной железы не столь актуален. Поэтому аргументы в пользу профилактической мастэктомии в этой группе больных не столь убедительны; кроме того, двусторонние реконструктивные операции сопровождаются большим количеством осложнений. Будущие данные германской группы исследователей посвящены летальности от

рака второй молочной железы и ее вкладу в смертность у носителей мутаций. В конечном счете, целью второй мастэктомии должна быть профилактика летальности не только от первой, но и от второй опухоли. Сейчас в США частота двусторонней мастэктомии при раке молочной железы быстро растет, поэтому независимо от наличия предрасполагающей мутации необходимо получить ответ на следующие вопросы: какой риск рака другой молочной железы женщина считает приемлемым и как она понимает этот риск?¹⁵

Онкологи уже пытаются помочь пациенткам сориентироваться в широком круге возможностей при принятии решения о лечении: оценить риск и пользу распространенных вмешательств, риск осложнений, а также вероятный риск и пользу экспериментальной терапии. При выявлении первого рака молочной железы онкологи нередко обсуждают с пациенткой риск рака второй молочной железы и его профилактику; на этом риске необходимо заострить внимание, но не предавать ему чрезмерного значения. По мнению Graeser et al.,¹² знание о наличии мутации *BRCA1/2* позволяет направить обсуждение в нужное русло: ободрить женщин, у которых результат обследования оказался отрицательным, и помочь с принятием нелегкого решения носительницам мутаций. Эти данные стимулируют дальнейший поиск лучших консервативных методов профилактики рака молочной железы у женщин из группы риска, в т. ч. перенесших это заболевание, а также обладающих и не обладающих наследственной предрасположенностью. Итак, на сегодняшний день мы можем получить более надежную и детализированную информацию, позволяющую индивидуализировать процесс лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Judy E. Garber
Административная поддержка: Judy E. Garber
Сбор и обработка данных: Judy E. Garber, Mehra Golshan
Анализ и интерпретация данных: Judy E. Garber, Mehra Golshan
Подготовка рукописи: Judy E. Garber, Mehra Golshan
Окончательное одобрение рукописи: Judy E. Garber, Mehra Golshan

ЛИТЕРАТУРА

- Tutt A, Robson M, Garber J, et al: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 27:7s, 2009 (suppl; abstr CRA501)
- Audeh M, Penson R, Friedlander M, et al: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27:274s, 2007 (suppl; abstr 5500)
- Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al: Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 27:7s, 2009 (suppl; abstr 502)
- Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al: Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359:1471-1477, 2002
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al: Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2437-2443, 2006
- Begg CB, Haile RW, Borg A, et al: Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 299:194-201, 2008
- Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 22:2328-2335, 2004
- Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, et al: Utilization of BRCA1/BRCA2 mutation testing in newly diagnosed breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1003-1007, 2005
- Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, et al: Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 25:285-291, 2007
- Palomares MR, Paz B, Weitzel JN: Genetic cancer risk assessment in the newly diagnosed breast cancer patient is useful and possible in practice. *J Clin Oncol* 23:3165-3166, 2005; author reply 3166-3167, 2005
- Mai PL, Lagos VI, Palomares MR, et al: Contralateral risk-reducing mastectomy in young breast cancer patients with and without genetic cancer risk assessment. *Ann Surg Oncol* 15:3415-3421, 2008
- Graeser M, Engel C, Rhiem K, et al: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:5887-5892, 2009
- Gao X, Fisher SG, Emami B: Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: A population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1038-1045, 2003
- Recht A: Contralateral prophylactic mastectomy: Caveat emptor. *J Clin Oncol* 27:1347-1349, 2009
- Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, et al: Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: A trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 25:5203-5209, 2007

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1652; до выхода из печати опубликовано 26 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org

Исследование III фазы четырех содержащих цисплатин двойных комбинаций в лечении рецидивирующего или персистирующего рака шейки матки IVB стадии: исследование Gynecologic Oncology Group

Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta, Cecelia H. Boardman, Jo Benda, David Cella

University of California, Irvine, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Chao Family Comprehensive Cancer Center, Orange, CA; Gynecologic Oncology Group Statistical and Data Center, Roswell Park Cancer Institute; Department of Biostatistics, University at Buffalo, Buffalo, NY; University of Oklahoma, Oklahoma City, OK; The Ohio State University, Columbus, OH; M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Virginia Commonwealth University, Richmond, VA; University of Iowa, Iowa City, IA; Center on Outcomes, Research and Education, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston; and Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

Получено 12 января 2009 г.; одобрено 4 мая 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 31 августа 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано National Institutes of Health K-23 грантом № CA 87558 (B.J.M.) и грантами № CA 27469 для Gynecologic Oncology Group (GOG) Administrative Office и CA 37517 для GOG Statistical and Data Center от Национального института рака 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.

По поводу репринтов просьба обращаться к Bradley J. Monk, MD, University of California, Irvine Medical Center, Building 56, Room 262, 101 The City Dr, Orange, CA 92868; e-mail: bjmonk@uci.edu.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2728-4649/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909

РЕФЕРАТ

Цель

Оценить токсичность и эффективность двойных цисплатинсодержащих комбинаций при поздней стадии и рецидивах рака шейки матки.

Характеристика больных и методы исследования

Методом случайного выбора больным назначали паклитаксел 135 мг/м² в течение 24 ч, на 2-й день — цисплатин 50 мг/м² каждые 3 нед. (PC, контрольная группа); винорелбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. (VC); гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. (GC); топотекан 0,75 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед. (TC). В качестве основного показателя оценивали выживаемость, при этом значимым считали улучшение на 33% относительно группы PC (статистическая мощность 85%, $\alpha = 5\%$). Данные о качестве жизни собирались проспективно.

Результаты

Было набрано 513 больных, когда, согласно данным планового промежуточного анализа, исследование было рекомендовано прекратить из-за низкой результативности. Отношение рисков (ОР) летального исхода по сравнению с группой PC для группы VC составило 1,15 (95%-й доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,67), для группы GC — 1,32 (95% ДИ 0,91–1,92) и для группы TC — 1,26 (95% ДИ 0,86–1,82). ОР времени до прогрессирования (ВДП) для группы VC составило 1,36 (95% ДИ 0,97–1,90), для группы GC — 1,39 (95% ДИ 0,99–1,96) и для группы TC — 1,27 (95% ДИ 0,90–1,78). Частота ответов (ЧО) для групп PC, VC, GC и TC равнялась 29,1, 25,9, 22,3 и 23,4% соответственно. Группы были сравнимыми по токсичности, за исключением лейкопении, нейтропении, инфекции и алопеции.

Заключение

Группы VC, GC и TC не превосходили группу PC по общей выживаемости (ОВ). Тем не менее тенденции ЧО, ВДП и ОВ свидетельствуют в пользу PC. Важную роль в индивидуализации лечения играют различия в схемах химиотерапии, сопутствующей патологии и токсичности.

J Clin Oncol 27:4649-4655. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

По данным Parkin et al.,¹ в 2002 г. рак шейки матки диагностирован у 493 243 женщин во всем мире, таким образом, он занимает 2-е место среди онкологических заболеваний у женщин. Даже в США это заболевание остается серьезной проблемой: по предварительным подсчетам, число новых случаев и летальных исходов в 2008 г. составило 11 070 и 3870 соответственно.² Рак шейки матки можно предотвратить, и в большинстве случаев он излечим при раннем выявлении.³ Схемы лечения рака шейки матки хорошо разработаны: на начальных стадиях проводится хирургическое лечение, при местнораспространенном раке — химиотерапия и облучение таза.^{4,5} При наличии метастазов местное иссечение, так же как и регионарная лучевая терапия, не показано — проводится паллиативная химиотерапия. Gynecologic

Oncology Group (GOG) провела 7 рандомизированных исследований III фазы с участием таких больных. Только одна из исследованных схем оказалась эффективнее монотерапии цисплатином (в/в 50 мг/м² каждые 3 нед.).⁶ Добавление к цисплатину топотекана в дозе 0,75 мг/м² в первые 3 сут 21-дневного цикла увеличило медиану выживаемости на 2,9 мес. (диапазон 6,5–9,4 мес.; $p = 0,017$); нескорректированный относительный риск выживаемости составил 0,75 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,593–0,979; односторонний $p = 0,017$).⁷ Несмотря на то что комбинация топотекан + цисплатин (TC) более выражено угнетала кроветворение, чем цисплатин в виде монотерапии, это не сопровождалось снижением качества жизни.⁸

В дополнение к исследованиям III фазы GOG проводит исследования II фазы, в которых участвуют женщины с рецидивом рака шейки матки.⁶ Два недавних исследования

II фазы показали перспективность комбинаций винорелбин + цисплатин (VC) и гемцитабин + цисплатин (GC), и поэтому они включены в текущее исследование.^{9,10} Первоначально в исследовании III фазы участвовало две группы: паклитаксел + цисплатин (PC, контрольная группа) и VC. Затем, когда стали доступны данные о GC из II фазы и данные о TC из III фазы, были добавлены 3-я и 4-я группы (GC и TC). Для основного анализа выбрали общую выживаемость (ОВ), т. к. она считается наиболее важным показателем. В качестве дополнительных показателей оценивали частоту ответа, время до прогрессирования (ВДП), токсичность и качество жизни (данные будут опубликованы позднее).

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

В исследование набирали женщин с поздним (стадия IVB), рецидивным или персистирующим раком шейки матки. Гистологические типы включали плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный рак и аденокарциному. Непременным условием было наличие измеряемых очагов. Также требовалось обязательное гистологическое подтверждение первичного рака шейки матки, при этом гистологическое подтверждение метастатического процесса не было обязательным при наличии очагов, определяемых на КТ/МРТ, если их диаметр превышал 3 см. У больных с небольшими метастазами (< 3 см) требовалось гистологическое подтверждение с помощью биопсии минимум одного из очагов. Все диагнозы подтверждались комитетом патологов GOG. Остальными критериями включения были общее состояние по шкале GOG от 0 до 1 балла, восстановление после недавней операции или лучевой терапии и отсутствие инфекционных заболеваний. Этические комитеты участвующих учреждений утвердили протокол, и все участницы предоставили письменное информированное согласие. Критерии исключения из исследования были следующие: абсолютное число нейтрофилов менее 1500/мкл, тромбоцитов менее 100 000/мкл, уровень билирубина более $1,5 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) для данной лаборатории, активность АсАТ > $3 \times$ ВГН для данной лаборатории, активность щелочной фосфатазы более $3 \times$ ВГН для данной лаборатории, содержание креатинина в сыворотке более 1,2 мг/дл. Больных, у которых уровень креатинина в сыворотке составлял более 1,2, но менее 1,5 мг/дл, включали в исследование, если клиренс креатинина превышал 50 мл/мин. Из исследования исключали пациенток, получавших химиотерапию по поводу метастатического рака, имевших синхронный рак или онкологические заболевания в анамнезе, метастазы в ЦНС или двусторонний гидронефроз, исключавший возможность стентирования мочеточников или чрескожной нефростомии.

Лечение

Режим введения химиопрепаратов был следующим: 1-й день — паклитаксел 135 мг/м² инфузия в течение 24 ч, 2-й день — цисплатин 50 мг/м², курс повторяли каждые 3 нед.; винорелбин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.; гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.; топотекан 0,75 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни + цисплатин 50 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед. При отсутствии регрессии опухоли проводили максимум 6 циклов любой из этих схем. При частичной регрессии опухоли и приемлемом уровне токсичности разрешалось провести более 6 циклов по той же схеме после обсуждения с руководством исследования.

Для характеристики нежелательных явлений (НЯ) и модификации дозы использовали шкалу общих критериев токсичности Национального института рака США, версия 2.0.¹¹ В день начала цикла у всех пациенток абсолютное число нейтрофилов должно было составлять более 1500/мкл, тромбоцитов — более 100 000/мкл. При нефротоксичности II степени дозу цисплатина уменьшали на 50 %, а при III–IV степени цисплатин в этом цикле не вводили. Дозы остальных препаратов, кроме цисплатина, уменьшали на 20 % при негематологических НЯ III степени или отсроченной тромбоцитопении IV степени, а также при осложненной (фебрильной) нейтропении IV степени на протяжении всего курса терапии. Допускалось не снижать дозу при отсроченной гематологической токсичности I–II степени или неосложненной (т. е. без сепсиса и лихорадки) нейтропении III–IV степени. Допускалось введение гранулоцитар-

ных факторов роста в течение последующих циклов, если в предыдущем цикле после модификации дозы вследствие гематологической токсичности развивалась фебрильная нейтропения. Ответ на лечение определяли по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).¹² ОВ определяли как время с момента рандомизации до наступления смерти или даты последнего контакта. ВДП определяли как время с момента рандомизации до даты последнего контакта, прогрессирования болезни или летального исхода, в зависимости от того, что наступало раньше.

Оценка качества жизни

Качество жизни оценивали до проведения рандомизации (исходно), перед 2-м и 5-м циклами и через 9 мес. после начала исследования. Качество жизни анализировали по шкале функциональной оценки лечения рака шейки матки (FACT-Cx TOI), 4-уровневой шкале FACT/GOG-Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) и краткой шкале оценки боли (BPI) от 0 до 10 баллов по степени выраженности.⁸

Статистический анализ

Рандомизация была сбалансирована по статусу заболевания (рецидив, персистирующая опухоль или первичный рак стадии IVB) и показателю общего состояния (0 или 1 балл). Первичный анализ включал три попарных сравнения экспериментальных групп (VC, GC и TC) с контрольной группой (PC) с лог-ранговым критерием эквивалентности по ОВ. Важно было определить снижение летальности на 33 %. Для обнаружения этой разницы необходимо было зарегистрировать 232 летальных исхода в двух группах лечения с мощностью 84,5 % при парной вероятности ошибки первого рода на уровне 0,019 (односторонний). Показатель поправки на множественные сравнения для трех сравнений контролировали на уровне 5 % (используя метод Даннетта).¹³ Поскольку число событий для ВДП было не меньше, чем для выживаемости, оперативные характеристики для проверки эквивалентности трех экспериментальных и контрольной групп сохранялись.

Всего для исследования планировали набрать 600 больных, подходящих по критериям включения (по 150 для каждой группы). Статистическая мощность для обнаружения отношения шансов, равного примерно 2 для ответа (частичного и полного), в экспериментальной группе по сравнению с контрольной составила 80 % (с использованием точного метода Фишера), при сохранении парной вероятности ошибки первого рода на уровне 0,019.

Промежуточный анализ проведен после наступления во всех группах 232 событий (примерно 58 летальных исходов на группу или половина запланированного времени сбора информации). Анализ результативности следовало провести для каждой экспериментальной группы. Степень риска оценивали через числитель лог-рангового критерия до возведения в квадрат (т. е. $O_c - E_c$). Экспериментальную группу закрывали, если это значение превышало 0.¹⁴ Наоборот, контрольную группу закрывали, если обнаруживали значительное улучшение выживаемости по z-баллу, связанному с лог-ранговым критерием. α -функция рассчитывалась по методу Лана и Деметса¹⁵ на основе функции $\alpha(t) = \alpha t^{1.5}$. Если промежуточный анализ проводили точно на момент сбора половины информации, односторонние критические значения для z-баллов должны были равняться 2,472 ($t = 0,5$) и 2,172 ($t = 1,0$) с сохранением частоты парной ошибки первого рода на уровне 0,019.

Данные по каждому НЯ фиксировали как максимальную токсичность во время лечения. Зависимость выраженности НЯ от схемы химиотерапии исследовали путем разделения таких явлений на две категории (тяжелые или фатальные НЯ vs отсутствуют, легкие или умеренные) и вычисления точной статистики χ^2 .¹⁶ Для оценки различий между схемами использовали пограничный уровень значимости 5 %.

Значимость прогностических факторов исследовали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (ОВ и ВДП)¹⁷ или логистического моделирования (ответ на лечение).¹⁸ По возможности использовали техники моделирования (например, подходы выбора наилучшего подмножества), чтобы помочь раскрыть возможные взаимоотношения. В других случаях исследовали определенные переменные ввиду уровня интереса, заданного априори в исследовании (например, предшествующая терапия цисплатином в комбинации с лучевой терапией — ССРТ). Учитывали такие факторы, как статус заболевания (рецидив, персистирующая опухоль или поздняя стадия рака с учетом времени от постановки первичного диагноза до первого рецидива), локализация целевых очагов (в пределах ранее

облучаемой зоны или нет), ССРТ в анамнезе, возраст, общее состояние, этническая принадлежность (латиноамериканцы или нет) и расовая принадлежность (негроидная раса или другая).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

С мая 2003 г. по апрель 2007 г. набрано 513 больных, после чего, по данным предварительного анализа, было рекомендовано закрыть исследование из-за низкой результативности. До января 2004 г. это исследование включало только две группы и сравнивало схемы РС и ВС (рис. 1). По данным предварительного анализа, 41 пациентка исключена; позже еще 38 женщин признаны не соответствующими критериям включения. Таким образом, для оценки эффективности осталось 434 участницы. Кроме того, еще 9 пациенток не получали лечение, поэтому оценка токсичности проведена у остальных 425 больных (см. рис. 1). Все 6 циклов химиоте-

рапии в группе РС получили 56,3 % женщин, в то время как в группах ВС, GC и TC этот показатель составил 41,7, 42,9 и 47,8 % соответственно. По другим характеристикам больных группы были хорошо сбалансированы (табл. 1).

Токсичность

НЯ представлены в табл. 2 и табл. А1 приложения (доступно только онлайн) в виде процентной доли пациенток с НЯ III степени и выше. Отмечена зависимость от схемы химиотерапии токсичности III степени или выше для лейкопении ($p < 0,0001$), нейтропении ($p < 0,0001$), тромбоцитопении ($p < 0,0001$), анемии ($p = 0,02$) и инфекции ($p = 0,04$). Частота тяжелой лейкопении (IV–V степени) в группе GC составила от $1/2$ до $1/3$ аналогичного показателя во всех остальных группах. Частота тяжелой нейтропении (IV–V степени) была приблизительно 50 % во всех группах, кроме GC, где этот показатель был равен около 15 %. Зафиксировано 11 летальных исходов вследствие НЯ V степе-

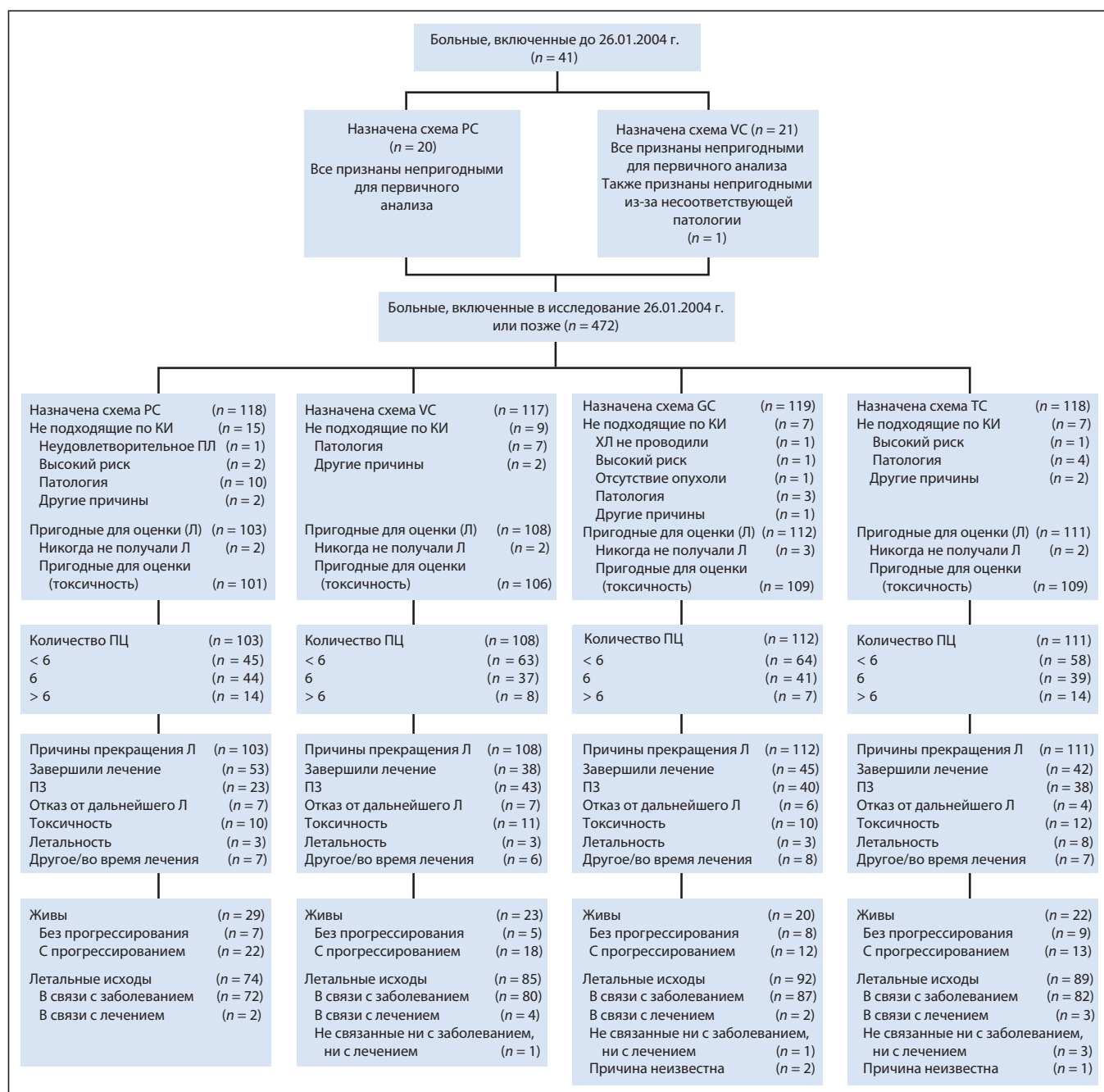


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. Сначала в рандомизированное исследование III фазы включили 41 больную, проводили сравнение двух групп: РС и VC. 26 января 2004 г. в исследование внесены изменения и добавлены дополнительные две группы: GC и TC. Первоначально включенная 41 пациентка исключена из первичного анализа. Дополнительный анализ данных этих больных и всех больных, не подходящих по критериям включения, показал аналогичные результаты эффективности лечения. КИ — критерии исключения; Л — лечение; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПЛ — первичное лечение; ПЦ — проведенные циклы; ХЛ — хирургическое лечение

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	PC (n = 103)	VC (n = 108)	GC (n = 112)	TC (n = 111)
Возраст, лет				
Медиана	50	49	45	48
Диапазон	29–81	24–76	20–89	25–75
Медиана времени от постановки диагноза до первого рецидива, мес. ^a	16,9	17,1	14,0	18,6
Количество циклов терапии по протоколу				
Медиана	6	5	4	5
Число больных, не получивших лечения	2	2	3	2
Расовая принадлежность				
Европеоидная раса	75	79	80	82
Негроидная раса	19	20	23	17
Монголоидная раса/жители Тихоокеанских островов	4	6	3	4
Индейцы	2	1	1	1
Неуточненная	3	2	5	7
Этническая принадлежность				
Латиноамериканцы	16	10	20	19
Нелатиноамериканцы	75	90	86	78
Неизвестна	12	8	6	14
Общее состояние, баллы				
0	57	57	55	59
1	46	51	57	52
Степень злокачественности опухоли ^b				
I	5	8	4	6
II	49	54	57	55
III	48	46	51	50
Предшествующее первичное лечение цисплатином и лучевая терапия	70	79	72	81
Целевой опухолевый очаг в зоне предшествующего облучения	41	30	39	37
Тип опухоли				
Плоскоклеточный рак	81	80	88	86
Железисто-плоскоклеточный рак	8	8	6	14
Аденокарцинома	13	14	15	10
Муцинозная аденокарцинома	0	3	1	1
Светлоклеточный рак	0	0	0	0
Эндометриоидный рак	1	2	1	0
Железистая папиллома	0	0	0	0
Недифференцированный рак	0	1	1	0
Статус заболевания				
IVB стадия	17	17	20	20
Персистирование	12	14	12	14
Рецидив	74	77	80	77

^a Среди больных с рецидивом заболевания.

^b У одного больного из контрольной группы не определена степень дифференцировки опухоли.

ни, которые были расценены как по меньшей мере возможно связанные с проводимым лечением (табл. 3). Не выявлено статистически значимой зависимости между видом химиотерапии и летальными исходами, связанными с лечением ($p = 0,84$). В заключение следует отметить, что частота алопеции II степени (по сравнению с 0 или I степени) была статистически значимо выше в группе PC (54 %), чем в группах VC (9 %), GC (7 %) или TC (26 %) ($p < 0,0001$).

Ответ на лечение и выживаемость

Частота противоопухолевого ответа для четырех схем терапии, а также отношение шансов представлены в табл. 4. ОВ показана на рис. 2, А. Медиана ОВ для контрольной группы (PC) составила 12,87 мес. (95% ДИ 10,02–16,76 мес., без поправки на множественные сравнения). Аналогично медиана ОВ для VC была равна 9,99 мес. (95% ДИ 8,25–12,25 мес.), для GC — 10,28 мес. (95% ДИ 7,62–11,6 мес.) и для TC — 10,25 мес. (95% ДИ 8,61–11,66 мес.). При сравнении с группой PC отношение рисков ОВ составило для VC 1,15 (95% ДИ 0,79–1,67), для GC 1,32 (95% ДИ 0,91–1,92) и для TC 1,26 (95% ДИ 0,86–1,82). ДИ для отношения рисков (ОР) скорректированы на множественные сравнения с помощью метода Даннетта.¹³ Не обнаружено статистически значимой зависимости

при использовании лог-рангового критерия для сравнения экспериментальных схем с контрольной. Односторонние значения p , связанные с VC, GC и TC, составили 0,71, 0,90 и 0,89 соответственно с поправкой на множественные сравнения при применении метода Даннетта.¹³ Результаты обобщены в табл. А2 приложения (доступно только онлайн).

Кривая ВДП представлена на рис. 2, В. Медиана ВДП для основной группы (PC) составила 5,82 мес. (95% ДИ 4,53–7,59 мес., не скорректированы на множественные сравнения). В остальных группах ВДП была равна: для VC — 3,98 мес. (95% ДИ 3,19–5,16 мес.), для GC — 4,7 мес. (95% ДИ 3,58–5,59 мес.), для TC — 4,57 мес. (95% ДИ 3,71–5,75 мес.). При сравнении с PC отношение рисков ВДП составило для VC 1,36 (95% ДИ 0,97–1,90), для GC 1,39 (95% ДИ 0,99–1,96) и для TC 1,27 (95% ДИ 0,90–1,78). Двустороннее значение p по лог-ранговому критерию, связанное с VC, GC и TC, равнялось 0,06, 0,04 и 0,19 соответственно с поправкой на множественные сравнения при использовании метода Даннетта.¹³ Группа PC имела статистически значимое преимущество перед группой GC в соответствии с этим анализом, который подобен оценке пропорциональных рисков Кокса. Результаты представлены в табл. А3 приложения (доступно только онлайн).

Таблица 2. Процентная доля больных с нежелательными явлениями III степени или выше

НЯ	Доля больных, %			
	PC	VC	GC	TC
Лейкопения ^a	63,4	67,9	43,1	70,6
Нейтропения ^a	78,2	78,3	42,2	82,6
Тромбоцитопения ^a	6,9	7,5	28,4	34,9
Анемия ^a	16,8	29,2	33,9	34,9
Другие гематологические НЯ	35,6	48,1	50,5	51,4
Аллергические реакции	5,0	0,9	0,9	2,8
Со стороны внутреннего уха/слух	0,0	0,0	0,9	0,9
Другие нарушения слуха	0,0	0,9	0,0	0,0
Тромбоземболия	5,0	5,7	0,0	5,5
Нарушения функции левого желудочка	0,0	0,0	0,9	0,9
Другие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	5,0	3,8	1,8	2,8
Слабость	16,8	17,0	23,9	20,2
Другие общие нарушения	1,0	0,9	0,0	0,9
Алопеция	0,0	0,0	0,0	0,0
Кожные проявления	0,0	1,9	0,9	0,0
Тошнота	13,9	12,3	5,5	8,3
Рвота	19,8	13,2	10,1	8,3
Стоматит	1,0	0,9	0,0	0,0
Другие явления со стороны ЖКТ	15,8	13,2	10,1	10,1
Креатинин	1,0	3,8	2,8	2,8
Другие осложнения мочеполовой системы/почек	3,0	2,8	1,8	5,5
Кровотечение	1,0	1,9	5,5	1,8
Гепатотоксичность	0,0	0,0	0,9	0,0
Фебрильная нейтропения	12,9	14,2	6,4	10,1
Инфекционные осложнения без нейтропении	12,9	7,5	9,2	4,6
Другие инфекционные осложнения/лихорадка ^a	8,9	12,3	1,8	9,2
Со стороны лимфатической системы	0,0	0,0	0,0	0,0
Метаболические нарушения	17,8	16,0	16,5	17,4
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	2,0	3,8	3,7	4,6
Периферическая нейропатия	2,0	2,8	0,9	4,6
Другие неврологические нарушения	3,0	4,7	5,5	1,8
Офтальмологические нарушения/зрение	1,0	0,9	0,0	0,0
Миалгия	2,0	0,0	0,0	0,0
Другие виды боли	9,9	10,4	12,8	6,4
Нарушения со стороны дыхательной системы	3,0	1,9	3,7	5,5

^a Очевидна зависимость доли больных с некоторыми НЯ III степени и выше (включая лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению и инфекционные осложнения) от схемы химиотерапии.

Анализ всех соответствующих критериям пациенток в группах PC и VC (включая первых 40 больных, набранных до 25 января 2004 г.) показал в целом такие же результаты. Полный анализ всех вошедших в исследование участниц, в т. ч. непригодных по критериям включения, также имел сходные результаты.

Качество жизни

После коррекции по исходным показателям, возрасту больных и общему состоянию при рандомизации не обнаружено статистически значимых различий в средних значениях между экспериментальными группами и контрольной, связанных с проводимым лечением по показателям FACT-Sx TOI, FACT/GOGNTX или VPI.

Прогностические факторы

Исследовали прогностическое значение расовой/этнической принадлежности, лучевой терапии в анамнезе, общего состояния, локализации опухолевого очага (входит или не входит в поле облучения) и течения заболевания. В табл. A4 и A5 приложения (доступно только онлайн) представлены результаты, скорректированные по лечению, для факторов, добавленных в анализ пропорциональных рисков Кокса по отдельности (одномерный анализ) и вместе

Таблица 3. Причины смерти в зависимости от схемы лечения

Причина	Схема				Всего
	PC	VC	GC	TC	
Лечение	2	4	2	3	11
Заболевание	72	80	87	82	321
Ни одна из вышеуказанных	0	1	1	3	5
Не установлена	0	0	2	1	3
Живы	29	23	20	22	94
Итого	103	108	112	111	434

(многомерный анализ) для ОВ и ВДП соответственно. ДИ выбранных переменных для анализа ОВ представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Планировалось, что настоящая работа станет заключительным исследованием III фазы, позволяющим выбрать оптимальную цисплатинсодержащую комбинацию для лечения позднего рака шейки матки или его рецидива. Изучено четыре схемы, включая PC (контрольная), VC, GC и TC. Текущее исследование было прекращено досрочно из-за малой результативности по данным промежуточного анализа, но, несмотря на это, удалось получить очень важную информацию. Во-первых, для VC, GC и TC ранее не рассчитывали ОР, ОВ и ВДП в сравнении с PC. Хотя различия ВДП достигли статистической значимости только при сравнении PC и GC, разница в ОВ при сравнении PC (12,9 мес.) с остальными тремя группами (10–10,3 мес.) заслуживает внимания при планировании лечения и клинических испытаний в будущем. Должны учитываться и другие показатели, такие как токсичность, более слабое угнетение кроветворения в группе GC и более выраженная алопеция в группе PC. Разница в режимах проведения терапии важна для определения схемы, наиболее подходящей для каждого больного, но, к сожалению, все четыре схемы требуют введения препаратов в течение нескольких дней за цикл.

Определяя эффективность PC при прогрессировании или рецидиве рака шейки матки, также следует принять во внимание предшествующее III фазе исследование GOG, представленное Moore et al.¹⁹ В этом исследовании показано, что добавление паклитаксела к цисплатину увеличивало частоту объективного ответа с 19 (6% полных + 13% частичных) до 36% (15% полных + 21% частичных; $p = 0,002$). Медиана ВДП также увеличилась с 2,8 мес. при использовании цисплатина до 4,8 мес. при применении PC ($p = 0,001$). Интересно отметить небольшую разницу меди-

Таблица 4. Объективный противоопухолевый ответ

Ответ	PC		VC		GC		TC		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Больные, ответившие на лечение	30	29,1	28	25,9	25	22,3	26	23,4	109
Полная регрессия	3	2,9	8	7,4	1	0,9	2	1,8	14
Частичная регрессия	27	26,2	20	18,5	24	21,4	24	21,6	95
Стабилизация									
заболевания	50	48,4	46	42,6	54	48,2	53	47,8	203
Прогрессирование	23	22,3	34	31,5	33	29,5	32	28,8	122
заболевания/ другое									
Итого	103		108		112		111		434
Отношение шансов ^a	—		1,17		1,43		1,34		
95% ДИ ^b	—		0,54–2,58		0,65–3,19		0,61–2,98		

^a Отношение шансов для больных, ответивших на лечение, представлено для контрольной группы (PC) по сравнению с экспериментальными группами.
^b ДИ скорректированы с использованием поправки Бонферрони.

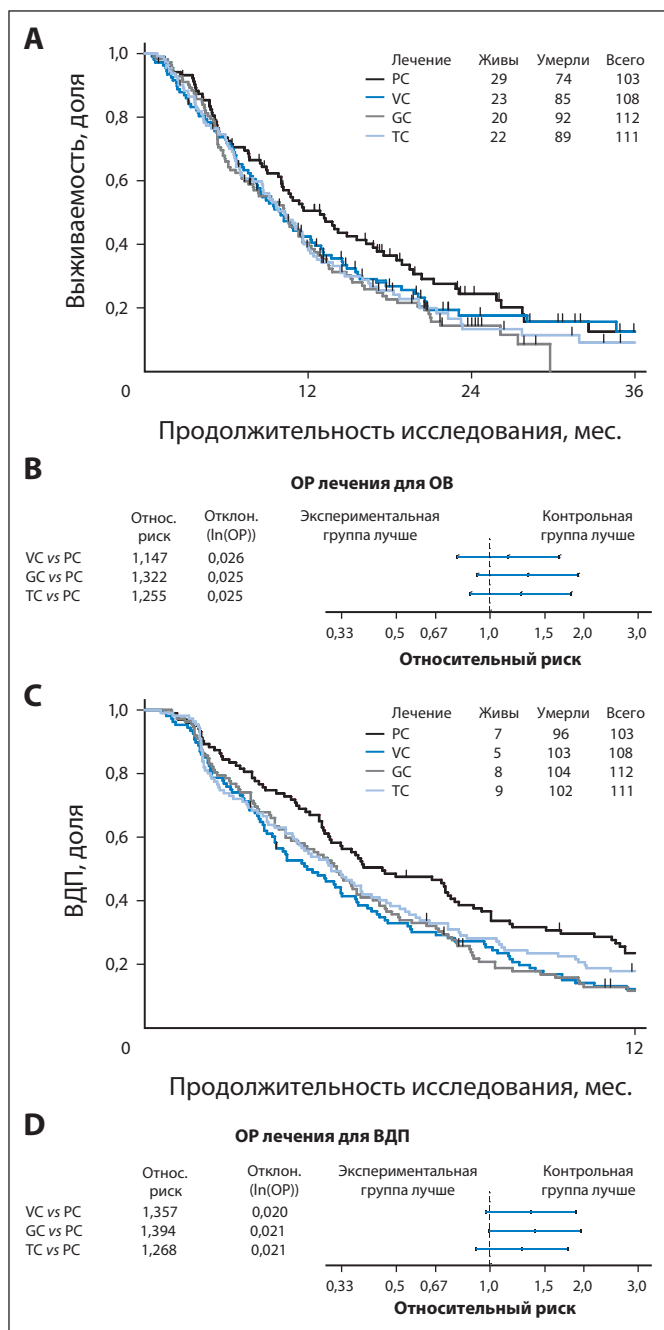


Рис. 2. (А) Кривые ОВ по методу Каплана—Мейера для 434 больных в выборке и (В) ОР с 95% ДИ, скорректированными на множественные сравнения при использовании метода Даннетта.¹³ (С) Кривые ВДП по методу Каплана—Мейера для 434 больных в выборке исследования и (D) ОР с 95% ДИ, скорректированными на множественные сравнения при использовании метода Даннетта.¹³ Относ. риск — относительный риск; Отклон. — отклонение; ln — натуральный логарифм

аны ОВ (8,8 vs 9,7 мес.). Анемию и нейтропению III–IV степени наиболее чаще наблюдали в группе полихимиотерапии. При оценке обоих исследований, работы Мооге для комбинации РС и настоящего наблюдения, следует обратить внимание, что исследование Мооге завершено в период перехода к ССРТ и в отличие от настоящего включало больных с показателем общего состояния 2 балла. Оба этих фактора отрицательно влияют на прогноз у пациенток с рецидивом рака шейки матки.²⁰

Анализ прогностических факторов показал, что возраст не имел значения. Показатель общего состояния оказался наиболее важным прогностическим фактором для ОВ и ВДП. Его связь с исходами осталась сильной даже при введении в модель кофакторов. Наименее значимыми факторами, имеющими негативное прогностическое значение для

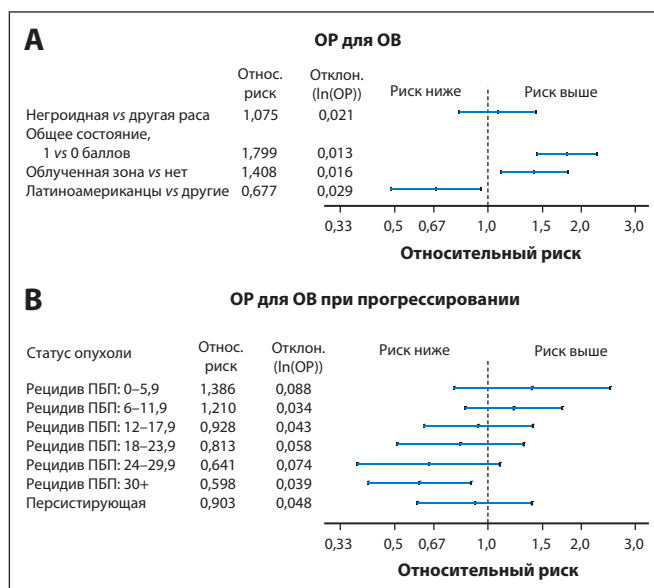


Рис. 3. (А) ОР общей выживаемости с ДИ 95%, скорректированные по схеме терапии и статусу заболевания, для проведения оценки предполагаемой прогностической значимости расовой принадлежности (больные негроидной расы не имели статистической значимости), общего состояния (больные с показателем общего состояния 1 балл имели плохой прогноз), локализации опухоли (расположение опухолевого очага в зоне предшествующего облучения связано с плохим прогнозом) и этнической принадлежности (больные латиноамериканского происхождения имели более хороший прогноз). (В) ОР общей выживаемости для статуса заболевания с ДИ 95%, скорректированные по схеме терапии, расовой или этнической принадлежности, общему состоянию и локализации опухоли. Статус заболевания классифицировали по трем категориям: поздняя стадия, рецидив и персистирующее заболевание. Персистирующее заболевание классифицировали как сохраняющееся заболевание после начальной терапии. Рецидив заболевания далее классифицировали по интервалу без прогрессирования с момента постановки диагноза. Все ОР представлены относительно больных с поздней стадией рака. Относ. риск — относительный риск; Отклон. — отклонение; ПБП — период без прогрессирования; ln — натуральный логарифм

ОВ и ВДП, были принадлежность к негроидной расе и наличие опухоли в зоне, ранее подвергавшейся облучению. В многофакторных моделях кофактор расовой принадлежности потерял свою значимость, тогда как этническая принадлежность — сохранила (указывает на более хороший прогноз у латиноамериканцев). Фактор расположения опухоли имел пограничное значение и становился значимым только при наличии других кофакторов. Фактор течения заболевания был статистически значимым (пограничная значимость, значимость в многофакторных моделях); тем не менее картину затушевывает предшествующая ССРТ. В результате возникает проблема избыточности информации для обеих переменных, что затрудняет интерпретацию их значимости вместе взятых. Из этого следует, что риск летальности уменьшается, если ВДП увеличивается. Также возможно, что наличие предшествующей ССРТ связано с увеличением риска летальности (как показано в других исследованиях), но в текущем анализе связь с предшествующей ССРТ не представляется столь существенной.^{7,8,20} Это исследование стало первым проспективным анализом прогностической значимости локализации определяемой опухоли и показало, что наличие опухолевого очага в области облучения несет более высокий риск летальности (ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,81). Аналогично метаанализу, представленному Plaxe et al.,²¹ у больных негроидной расы риск прогрессирования болезни или летальности не увеличен. Тем не менее, как показано ранее, латиноамериканские женщины имеют наиболее благоприятный прогноз.²²

Несмотря на то что настоящее исследование представляет собой значительный шаг вперед для определения опти-

мальной терапии при прогрессировании и рецидиве рака шейки матки, низкая частота ответа и относительно короткая ОВ вызывают разочарование. Очевидна необходимость в исследовании таргетной и биологической терапии. В то же время среди биологических агентов только бевацизумаб считается перспективным для дальнейшего анализа в недавнем исследовании GOG II фазы, планируется изучение этого препарата в рандомизированном исследовании III фазы.²³

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: Cecelia H. Boardman, GlaxoSmithKline (С), Merck (С)
Владелец акций: Нет
Гонорары: Cecelia H. Boardman, GlaxoSmithKline, Merck
Средства на исследование: Нет
Обязательство эксперта: Нет
Другие компенсации: Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Bradley J. Monk, Michael W. Sill, David Cella

Предоставление материалов исследования или больных: Bradley J. Monk, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta, Cecelia H. Boardman, Jo Benda

Сбор и обработка данных: Bradley J. Monk, D. Scott McMeekin

Анализ и интерпретация данных: Bradley J. Monk, Michael W. Sill, David Cella

Подготовка рукописи: Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, David Cella

Окончательное одобрение рукописи: Bradley J. Monk, Michael W. Sill, D. Scott McMeekin, David E. Cohn, Lois M. Ramondetta, Cecelia H. Boardman, Jo Benda, David Cella

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74-108, 2005
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2008.asp?sitearea=STT&level=1
3. Monk BJ, Herzog TJ: The evolution of cost-effective screening and prevention of cervical carcinoma: Implications of the 2006 consensus guidelines and human papillomavirus vaccination. *Am J Obstet Gynecol* 197:337-339, 2007
4. Monk, BJ, Tewari KS: Invasive cervical cancer, in DiSaia PJ, Creasman WT (eds): *Clinical Gynecologic Oncology* (ed 7). Philadelphia, PA, Mosby, 2007, pp 55-124
5. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions. *J Clin Oncol* 25:2952-2965, 2007
6. Tewari KS, Monk BJ: Gynecologic Oncology Group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 7:419-434, 2005
7. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:4626-4633, 2005
8. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, et al: Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:4617-4625, 2005
9. Morris M, Blessing JA, Monk BJ, et al: Phase II study of cisplatin and vinorelbine in squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22:3340-3344, 2004
10. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, et al: Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 100:385-388, 2006
11. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events v2.0. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
13. Dunnett CW: Dunnett's Method: New tables for multiple comparisons with a control. *Biometrics* 20:482-491, 1964
14. Wieand S, Schroeder G, O'Fallon JR: Stopping when the experimental regimen does not appear to help. *Stat Med* 13:1453-1458, 1994
15. Lan KK, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70:659-663, 1983
16. SAS Institute: Exact Statistics: The FREQ Procedure—SAS 9.1 Help and Documentation. Cary, NC, SAS Institute, 2002-2003
17. Cox DR: Regression model and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 4:187-219, 1972
18. Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. New York, NY, John Wiley & Sons, 1989
19. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al: Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22:3113-3119, 2004
20. Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al: Factors predictive of response to cisplatin-based chemotherapy in stage IVB persistent or recurrent cervical carcinoma: A multivariate analysis of three Gynecologic Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 25:282s, 2007 (suppl; abstr 5534).
21. Plaxe SC, Brooks SE, Tian C, et al: Influence of race on tolerance of platinum-based chemotherapy and clinical outcomes in women with advanced and recurrent cervical cancer: A pooled analysis of 3 Gynecologic Oncology Group studies. *Am J Obstet Gynecol* 199:539.e1-539.e6, 2008
22. Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al: Which clinical/ pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 105:427-433, 2007
23. Monk BJ, Sill MW, Gray HJ, et al: Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:1069-1074, 2009

Сравнение лапароскопии с лапаротомией как метода хирургического стадирования рака матки: исследование LAP2, проведенное Gynecologic Oncology Group

Joan L. Walker, Marion R. Piedmonte, Nick M. Spirtos, Scott M. Eisenkop, John B. Schlaerth, Robert S. Mannel, Gregory Spiegel, Richard Barakat, Michael L. Pearl, Sudarshan K. Sharma

University of Oklahoma, Oklahoma City, OK; Gynecologic Oncology Group Statistical and Data Center, Buffalo; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY; Women's Cancer Center of Nevada, Las Vegas, NV; Women's Cancer Center, Southern California, Sherman Oaks; Pacific Gynecologic Specialists, Pasadena, CA; Hinsdale Hospital, Hinsdale, IL; and St. Thomas Hospital, London, United Kingdom.

Получено 2 февраля 2009 г.; одобрено 4 мая 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 5 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано Национальным институтом рака США в виде гранта № CA 27469, выданного Gynecologic Oncology Group (GOG) Administrative Office, и гранта № CA 37517, выданного GOG Statistical and Data Center.

Частично доложено на 11-й встрече International Gynecologic Cancer Society 14–18 октября 2006 г. (Санта-Моника, США), на 37-й ежегодной встрече Society of Gynecologic Oncologists 22–26 марта 2006 г. (Палм-Спрингс, США) и на 42-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 2–6 июня 2006 г. (Атланта, США).

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Joan L. Walker, MD, Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma, HSC, PO Box 26901, Oklahoma City, OK, 73190; e-mail: joan-walker@ouhsc.edu.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2732-5331/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3248

РЕФЕРАТ

Цель

Сравнить лапароскопию с лапаротомией как метод хирургического стадирования рака матки.

Характеристика больных и методы исследования

Больных с клинической стадией рака матки от I до IIA рандомизировали на две группы, в одной из которых выполняли лапароскопию ($n = 1696$), а в другой — открытую операцию ($n = 920$), включавшую гистерэктомию, удаление придатков матки, взятие материала из полости малого таза для цитологического исследования, а также иссечение парааортальных лимфоузлов и лимфоузлов малого таза. В качестве основных показателей оценивали 6-недельную частоту осложнений и летальность, длительность пребывания в стационаре, частоту перехода от лапароскопии к лапаротомии, безрецидивную выживаемость, локализацию рецидивов и качество жизни по оценке пациенток.

Результаты

Лапароскопия начата у 1682 больных, без перехода к лапаротомии ее удалось завершить в 1248 (74,2%) случаях. Переход от лапароскопии к лапаротомии был обусловлен плохим обзором у 246 (14,6%) пациенток, наличием метастазов — у 69 (4,1%), кровотечением — у 49 (2,9%), другими причинами — у 70 (4,2%). Частота среднетяжелых и тяжелых осложнений после лапароскопии была ниже, чем после лапаротомии (14 и 21% соответственно; $p < 0,0001$). В то же время частота интраоперационных осложнений была сходной, несмотря на статистически значимо большую продолжительность лапароскопии (медиана 204 vs 130 мин соответственно; $p < 0,001$). Частота госпитализаций продолжительностью более 2 дней была статистически значимо ниже при использовании лапароскопии по сравнению с лапаротомией (52 vs 94%; $p < 0,0001$). При лапароскопии лимфоузлы таза и парааортальные лимфоузлы не удалялись в 8% случаев, при лапаротомии — в 4% ($p < 0,0001$). Различий в выявлении поздних стадий (IIIA, IIIC и IVB) не обнаружено: и при лапароскопии, и при лапаротомии эти стадии диагностировались у 17% больных ($p = 0,841$).

Заключение

Определение хирургической стадии рака матки с помощью лапароскопии выполнимо и, в краткосрочной перспективе, безопасно, а также позволяет снизить число осложнений и уменьшить длительность госпитализации. Наблюдение за такими больными позволит определить, влияет ли тип операции на характер рецидивирования опухоли и выживаемость без прогрессирования.

J Clin Oncol 27:5331-5336. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Рак матки представляет собой широко распространенное заболевание. В 2008 г. в США выявлено 40 100 случаев рака матки, который стал причиной смерти 7470 женщин.¹ Рак матки метастазирует в тазовые и парааортальные лимфоузлы, придатки матки и брюшину.^{2,3} Хирургическое лечение и стадирование осуществляются в соответствии с системой, разработанной Международной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO),⁴ а также рекомендациями Американского объединенного комитета по онкологическим заболеваниям (AJCC).⁵ Послеоперационное лечение, включая химио- и лучевую терапию, зависит от ги-

стологического типа опухоли, степени злокачественности, глубины инвазии в миометрий и шейки матки, наличия инвазии лимфатических сосудов, результатов цитологического исследования смывов с брюшины и стадии заболевания. Это позволяет избежать неоправданно интенсивного лечения.⁶⁻¹⁰

Традиционно для хирургического стадирования при раке матки использовали лапаротомию, в ходе которой выполняли гистерэктомию, двустороннее удаление придатков матки, двустороннее иссечение тазовых и парааортальных лимфоузлов, а также брали смывы с брюшины.¹¹ Известно, что максимальное удаление метастатических опухолей позволяет улучшить результаты адьювантной терапии.¹²⁻¹⁵

В 1990-е годы внедрены методики минимально инвазивной хирургии, позволяющие решить традиционные задачи хирургического стадирования при раке матки. Dargent¹⁶ и Querleu et al.¹⁷ во Франции, а также Childers et al.¹⁸ и Spigto et al.¹⁹ в США показали адекватность и безопасность этого подхода в рамках небольших одноцентровых исследований. Gynecologic Oncology Group (GOG) сделала вывод о необходимости проспективного рандомизированного исследования с целью сравнить лапаротомию и лапароскопию.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Исследование было предназначено для сравнения лапароскопии и лапаротомии как методов хирургического стадирования при раке матки. В качестве основного показателя оценивали безрецидивную выживаемость. Другие изучаемые показатели включали периперационные побочные эффекты, частоту перехода от лапароскопии к лапаротомии, продолжительность пребывания в стационаре после операции, длительность операции, качество жизни, локализацию рецидивов и общую выживаемость.

Критерии включения были следующими: рак матки клинической стадии I–IIA, нормальная функция костного мозга, почек и печени (число лейкоцитов 3000/мкл и более, число тромбоцитов 100 000/мкл и более, уровень креатинина до 2 мг/дл, уровень билирубина до 1,5 ВГН [верхняя граница нормы], активность АсАТ $\leq 3 \times$ ВГН) и общее состояние по шкале GOG < 4 баллов. Больных со злокачественной опухолью в анамнезе включали в исследование при отсутствии данных за онкологическое заболевание на момент обследования. Все участницы подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом учреждения.

Хирургическую стадию определяли по критериям FIGO 1998 г. и затем подтверждали по результатам централизованного пересмотра микроскопических препаратов GOG. Переход от лапароскопии к лапаротомии зависел от решения оперирующего хирурга, который действовал в интересах пациентки. Причины перехода от лапароскопии к лапаротомии фиксировали проспективно. Не все хирурги при обнаружении метастатически измененного лимфоузла прибегали к полной лимфодиссекции.

Ход исследования

Техника хирургического стадирования рака матки описана в «Surgical Procedures Manual», выпущенном GOG. Материал для цитологического исследования получали после проникновения в брюшную полость. Тазовые лимфоузлы удаляли от дистальной половины общей подвздошной артерии до вены, огибающей подвздошную кость, а также кпереди от запирательного нерва и вокруг подвздошных артерий и вен. К парааортальным относили лимфоузлы, расположенные кпереди от нижней полой вены (обозначаются как правые парааортальные), между нижней полой веной и аортой, а также слева от аорты (обозначаются как левые парааортальные). Верхней границей при удалении парааортальных лимфоузлов обычно была нижняя брыжеечная артерия (при необходимости лимфодиссекцию можно было продолжить и выше), нижней — середина общей подвздошной артерии. В рекомендациях по лапароскопической лимфаденэктомии тазовых и аортальных лимфоузлов указано, что необходимо приподнимать нижнюю брыжеечную артерию с целью обнаружить левый мочеточник и проводить лимфодиссекцию слева от аорты и далее по латеральному краю левой подвздошной артерии до ее середины. В остальном при проведении лимфаденэктомии рекомендуется ориентироваться на те же границы, как описано ранее.^{19a} Рекомендуется экстрафасциальная гистерэктомия с удалением придатков матки, что описано в руководстве по хирургической технике. Техника лапароскопической гистерэктомии не уточнялась и включала лапароскопически ассистированные операции, лапароскопический подход, в редких случаях — использование роботов.

В проспективно заполняемых документах указывали причины перехода от лапароскопии к лапаротомии, длительность операции, объем кровопотери, объем трансфузии, интра- и послеоперационные осложнения, применение антибиотиков, дату операции и выписки из стационара, дату повторных госпитализаций, повторных операций и последующую противоопухолевую терапию (лучевая, химио- или гормональная терапия), которые были рекомендованы и проведены. Интраоперационные осложнения кодировали с помо-

щью слов «да» или «нет» и классифицировали в зависимости от поврежденной анатомической структуры: кишечник, вены, артерии, мочеточник, мочевой пузырь и другие органы. Послеоперационные осложнения фиксировали с помощью специальных бланков, в которые вносили данные по наблюдению в течение 6 нед. Послеоперационные осложнения оценивали по общим критериям токсичности Национального института рака США (NCI CTCAE, версия 2.0).²⁰

Местный патоморфолог GOG заполнял стандартизованную форму заключения, указывая число удаленных лимфоузлов и тех из них, в которых обнаружены метастазы, для каждой из 4 областей (правые тазовые, левые тазовые, правые парааортальные и левые парааортальные лимфоузлы). Наряду с копиями патоморфологических и цитологических заключений проводили проспективный сбор данных по стадиям и прогностическим критериям FIGO (глубина инвазии в миометрий, инвазия в шейку матки, инвазия в лимфатические сосуды, локализация метастазов и результаты цитологического исследования перитонеальной жидкости). Для централизованного контроля качества микроскопические препараты пересматривал патоморфолог GOG, специализировавшийся в области гинекологии (G.S.). Разногласия между патоморфологом из местного лечебного учреждения и специалистом из центра GOG (G.S.) разрешил главный патоморфолог GOG (William Rodgers).

Первых 800 больных просили оценить качество своей жизни; опрос проводили до рандомизации, а также через 1, 3 и 6 нед. и 6 мес. после операции. Каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем каждые 6 мес. в течение 3 лет и далее ежегодно заполняли формы послеоперационного наблюдения, в которых указывали информацию о рецидивах, лечении, выживаемости, причинах смерти и вторых опухолях.

Статистические методы

Использовали метод рандомизации внутри блоков таким образом, чтобы в группу лапароскопии вошло примерно в 2 раза больше пациенток, чем в группу лапаротомии. Исходно планировалось набрать 800 больных в течение 3-летнего периода, чтобы оценить хирургические осложнения, побочные эффекты, длительность госпитализации и улучшение качества жизни. В 2001 г. протокол изменили: объем выборки был увеличен до 2550 больных, чтобы ответить на вопрос о том, не уступала ли лапароскопия лапаротомии по продолжительности жизни без прогрессирования. Послеоперационные осложнения классифицировали в соответствии с общими критериями токсичности Национального института рака США версии 2.0²⁰ и разделяли на две группы: токсичность ниже II степени или II степени и выше. Больных разделяли на тех, у кого выявлено хотя бы одно нежелательное явление, и тех, у кого таких явлений не было. Если предположить, что после лапароскопии как минимум одно осложнение II степени и выше разовьется приблизительно у 10 % больных,

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Лапаротомия		Лапароскопия	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы				
Медиана	63		63	
МКР	55–71		55–72	
Масса тела, кг				
Медиана	74		74	
МКР	63–89		63–88	
Рост, см				
Медиана	161		162	
МКР	157–166		157–166	
ИМТ, кг/м ²				
Медиана	29		28	
МКР	24–34		24–34	
Раса/этническая принадлежность				
Азиаты	34	4	54	3
Чернокожие	37	4	61	4
Латиноамериканцы	45	5	67	4
Белые	785	86	1495	89
Другая	15	2	10	1
Общее состояние, баллы				
0	821	89	1527	90
1	89	10	160	9
2	9	1	5	< 1
3	1	< 1	2	< 1

включение 2550 пациенток обеспечит 94 %-ю мощность для выявления 5 % различий между группами при использовании двустороннего критерия χ^2 с пороговым уровнем значимости $p < 0,05$. При выявлении статистически значимых различий в общих тестах проводили сравнение отдельных побочных эффектов с использованием скорректированного уровня $p < 0,005$. Также выдвинуто предположение о том, что после лапаротомии 50 % участниц потребуются увеличение срока госпитализации (> 2 дней). При этом объем выборки, равный 2550, позволяет обеспечить 91 %-ю мощность для выявления преимуществ лапароскопии в 7 % по сравнению с лапаротомией при применении двустороннего критерия χ^2 с пороговым уровнем значимости $p < 0,05$. Для непрерывных величин использовали такие показатели, как медиана и межквартильный размах (МКР), который определялся как интервал между 25-м и 75-м процентилем. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах квадратных. Для оценки клинических результатов в ближайшем периоде использовали данные всех прооперированных участниц. Для оценки влияния возраста, ИМТ, расы/этнической принадлежности (азиаты, чернокожие, белые, латиноамериканцы и прочие) и общего состояния (0, 1 или ≥ 2 балла) на момент включения, а также группы лечения на послеоперационные осложнения и увеличение длительности пребывания в стационаре применяли модели логистического регрессионного анализа. Логистическую регрессию также использовали для оценки влияния возраста, ИМТ, наличия отдаленных метастазов и числа больных, включенных в каждом центре, на риск перехода от лапароскопии к лапаротомии. Результаты патоморфологического исследования оценивали с помощью критерия χ^2 с пороговым уровнем статистической значимости $p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка

Включение больных проводили с мая 1996 г. по сентябрь 2005 г. Суммарно включено 2616 пациенток, которых рандомизировали для проведения лапаротомии (920 женщин) и лапароскопии (1696 женщин) (табл. 1). У 25 больных (у 14, которым назначена лапароскопия, и у 11, которым назначена лапаротомия) операция не проведена. Причинами для этого послужили отказ от рандомизированного лечения, противопоказания к операции в связи с сопутствующими заболеваниями, проблемы, связанные со страховкой, и перевод больных или их желание оперироваться в учреждениях, не сотрудничающих с GOG. В результате в анализ исходов операций в ближайшие сроки включены данные 1682 пациенток, перенесших лапароскопию, и 909 — лапаротомию. После проверки, проведенной комитетом по вопросам гинекологии и патологии GOG, обнаружено, что 66 женщин, подвергшихся лапароскопии, и 34 — лапаротомии не соответствовали критериям включения. Этим пациенток исключили из анализа результатов патоморфологического исследования. Таким образом, проведение анализа было возможным для 1630 больных после лапароскопии и для 886 — после лапаротомии. Диаграмма CONSORT, иллюстрирующая ход исследования, изображена на рис. 1. Распределение гистологических диагнозов, подтвержденных при централизованном пересмотре, в обеих группах лечения было сходным (табл. 2).

Переход от лапароскопии к лапаротомии

434 (25,8 %) участницам, рандомизированным в группу лапароскопии, для завершения операции потребовался переход к лапаротомии. У 246 больных причиной этого послужил плохой обзор при лапароскопии (14,6 % женщин, рандомизированных для проведения лапароскопии, или 56,7 % женщин, которым потребовался переход к лапаротомии). Переход от лапароскопии к лапаротомии для резекции злокачественной опухоли был необходим 69 больным (4,1 % пациенток, распределенных в группу лапароскопии, или 15,9 % пациенток, у которых осуществлен пере-

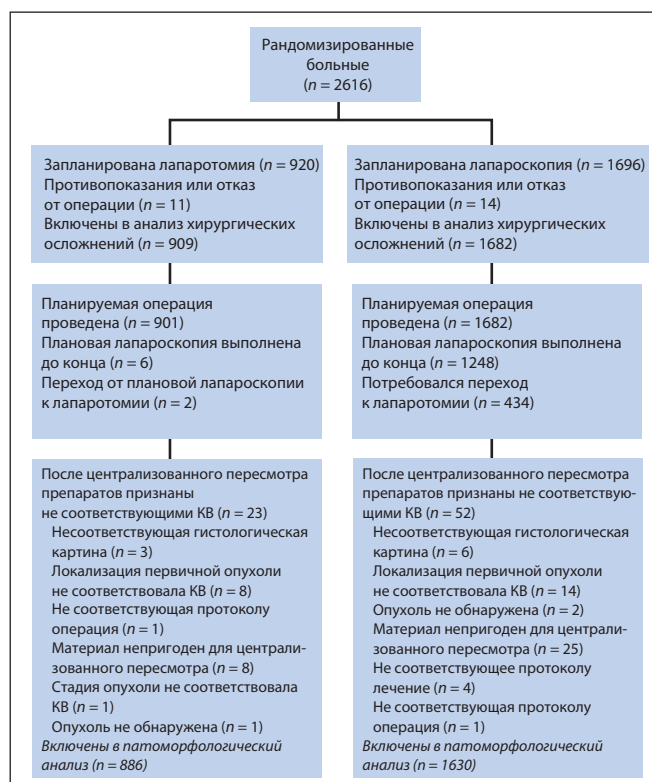


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. КВ — критерии включения

ход к лапаротомии). Массивное кровотечение стало причиной перехода к лапаротомии у 49 больных (2,9 % женщин, которые распределены в группу лапароскопии, или 11,3 % женщин, которым потребовался переход к лапаротомии). В остальных случаях переход к лапаротомии осуществлен из-за проблем с работой оборудования ($n = 10$) и других причин ($n = 70$).

Частота случаев, когда успешно завершить лапароскопию не удалось, возрастала с увеличением возраста (отношение шансов [ОШ] 1,27 для увеличения возраста на каждые 10 лет; 95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,14–1,42; $p < 0,0001$), повышением ИМТ (ОШ 1,11 для увеличения ИМТ на 1 единицу; 95% ДИ 1,09–1,13; $p < 0,0001$) и при наличии метастазов (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,90–3,41; $p < 0,0001$). На рис. 2 показано расчетное увеличение риска перехода к лапаротомии при увеличении ИМТ для четырех подгрупп; в подгруппу низкого риска вошли пациентки, возраст которых не достигал медианы (63 года), не имеющие метастазов, тогда как группу самого высокого риска составили больные в возрасте, превышающем медиану, с метастазами. Во всех четырех подгруппах выявлено увеличение риска при возрастании ИМТ. После учета этих важных факторов статистически значимого влияния числа набранных в каждом учреждении больных на частоту перехода к лапаротомии не выявлено. В табл. 3 указаны среднее значение и медиана для ИМТ, а также частота перехода к лапаротомии в зависимости от числа пациенток, включенных в исследование в каждом учреждении. У небольшого числа участниц исследования ($n = 8$) лапаротомия была необходима для удаления матки большого размера, и только у 2 больных матка удалена лапароскопическим путем за счет морцелляции миоматозных узлов.

Длительность операции

Медиана длительности открытой операции составила 130 мин (МКР 102–167 мин), а лапароскопии — 204 мин (МКР 160–252 мин; $p < 0,001$).

Таблица 2. Результаты патоморфологического исследования

Результат	Лапаротомия		Лапароскопия		p
	абс.	%	абс.	%	
Хирургическая стадия					0,841 ^a
IA	310	35	609	37	
IB	266	30	451	28	
IC	104	12	193	12	
IIA	20	2	37	2	
IIB	32	4	61	4	
IIIA	42	5	96	6	
IIIC	84	9	143	9	
IVB	28	3	39	2	
Не установлена ^b	0	0	1	< 1	
Тип опухоли					0,415
Аденокарцинома эндометрия	727	82	1297	80	
Анапластический или другой рак	1	< 1	0	0	
Светлоклеточный рак	11	1	31	2	
Смешанная эпителиальная опухоль	24	3	49	3	
Серозный рак	94	11	195	12	
Саркома	29	3	58	4	
Цитологическое исследование перитонеальной жидкости	866	98	1569	96	0,052
Лимфоузлы					0,0009 ^c
Не получены	6	0,7	22	1,4	0,124
Только парааортальные	3	0,3	6	0,4	0,905
Только тазовые	28	3,2	109	6,8	0,0002 ^d
Парааортальные и тазовые	840	95,8	1476	91,5	< 0,0001 ^d
Любые лимфоузлы таза	868	99	1585	98	0,183
Медиана числа лимфоузлов	18		17		
МКР числа лимфоузлов	12–24		12–23		
Любые парааортальные	843	97	1482	94	0,002 ^d
Медиана числа лимфоузлов	7		7		
МКР числа лимфоузлов	4–11		4–11		

^a Стадии I–II vs III–IV.
^b Вследствие осложнений операции.
^c Общее сравнение рандомизированных групп по типу лимфоузлов.
^d Статистически значимо при скорректированном уровне $p = 0,01$.

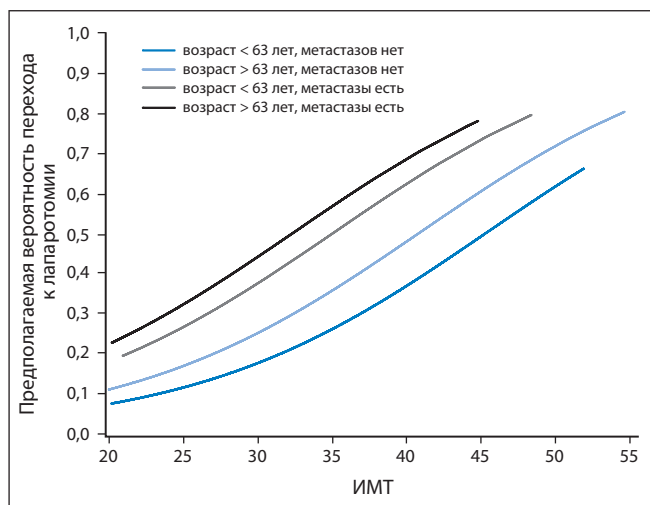


Рис. 2. Кривая расчетной вероятности перехода от лапароскопии к лапаротомии в зависимости от ИМТ, возраста и наличия метастазов

рована лапаротомия или лапароскопия соответственно ($p = 0,003$).

Частота повторных госпитализаций (7 % после лапаротомии и 5 % после лапароскопии) и повторных операций (2 % после лапаротомии и 3 % после лапароскопии) не имела статистически значимых отличий между исследуемыми группами. В течение 30-дневного пери- или послеоперационного периода зарегистрировано 18 летальных исходов, которые могли быть обусловлены операцией. В периоперационный период летальные исходы наступили у 10 больных, подвергшихся лапароскопии, и у 8, которым выполнена лапаротомия (0,59 и 0,88 % соответственно; $p = 0,404$). Эти исходы в основном были вызваны тромботическими осложнениями (тромбоэмболия легочной артерии, $n = 10$; осложнения, потребовавшие повторной операции, $n = 3$; кровотечения, $n = 1$; прогрессирующая опухоль стадии IVB или химиотерапия, $n = 2$; инфекция/сепсис, $n = 2$).

Интраоперационные осложнения

Частота интраоперационных осложнений не имела статистически значимых различий между группами (8 % в группе лапаротомии и 10 % — лапароскопии; $p = 0,106$) (табл. 4). Процент больных с артериальным кровотечением был несколько выше в группе лапароскопии (1,8 vs 0,7 % в группе лапаротомии). Из 30 пациенток с артериальным кровотечением во время лапароскопии в 11 случаях гемостаза удалось добиться без перехода к лапаротомии.

Послеоперационный период

Осложнения II степени и выше чаще возникали при лапаротомии по сравнению с лапароскопией (21 vs 14 %; $p < 0,001$) даже при учете таких показателей, как возраст, раса/этническая принадлежность, ИМТ и общее состояние. Кишечная непроходимость статистически значимо чаще развивалась после лапаротомии, чем после лапароскопии (7 vs 4 %; $p < 0,004$); аналогичная ситуация наблюдалась и для аритмий (2 и 1 % соответственно). При использовании скорректированного уровня $p = 0,005$ для других осложнений статистически значимых различий не обнаружено.

В/в введение антибиотиков после лапаротомии потребовалось в 13 % случаев, после лапароскопии — в 8 % ($p < 0,001$). О пероральном назначении антибиотиков сообщается у 16 и 12 % больных, которым была заплани-

Длительность пребывания в стационаре

Пребывание в стационаре более 2 дней после операции статистически значимо реже требовалось пациенткам, распределенным для проведения лапароскопии, по сравнению с теми, кому была запланирована лапаротомия (52 и 94 % соответственно; $p < 0,0001$), даже после учета таких факторов, как возраст, раса/этническая принадлежность, ИМТ и общее состояние. Медиана длительности пребывания в стационаре после лапаротомии составила 4 дня (МКР 3–5 дней), после лапароскопии — 3 дня (МКР 2–4 дней). В случаях, когда лапароскопию удалось довести до конца, медиана длительности пребывания в стационаре составила 3 дня, а если требовался переход к лапаротомии — 4 дня.

Таблица 3. Зависимость частоты перехода к открытым операциям от ИМТ и числа включенных в учреждение больных

Число включенных больных	ИМТ, кг/м ²		Частота перехода к открытой операции, %
	Среднее	Медиана	
1–50	29,6	28,1	27,0
51–100	29,8	28,6	28,3
101–150	30,5	29,7	23,5
151–200	29,1	27,7	14,9
201–250	29,4	27,9	25,3
251–300	28,7	27,2	22,5
> 300	31,9	30,3	34,7

Таблица 4. Осложнения и нежелательные явления

Осложнения и нежелательные явления	Лапаротомия		Лапароскопия		p
	абс.	%	абс.	%	
Интраоперационные осложнения					
Любые	69	8	160	10	0,106
Кишечник	16	2	37	2	
Вена	23	3	45	3	
Артерия	6	1	30	2	
Мочевой пузырь	7	1	21	1	
Мочеточник	6	1	14	1	
Другое	13	1	26	2	
Послеоперационные нежелательные явления (\geq II степени)					
Любые	191	21	240	14	< 0,001
Инфекции мочевых путей	27	3	35	2	
Лихорадка	33	4	55	3	
Тазовая флегмона	8	1	14	1	
Абсцесс	6	1	17	1	
Тромбофлебит	12	1	14	1	
Тромбоз/эмболия легочной артерии	12	1	20	1	
Кишечная непроходимость	12	1	14	1	
Парез кишечника ^a	68	8	66	4	
Пневмония	19	2	15	1	
Раневая инфекция	33	4	53	3	
Мочевой свищ	1	< 1	6	< 1	
Кишечный свищ	2	< 1	6	< 1	
Застойная сердечная недостаточность	11	1	12	1	
Аритмия ^a	22	2	15	1	
Пери- и послеоперационный периоды					
Гемотрансфузия	66	7	143	9	0,280
Антибиотикотерапия	211	23	274	16	< 0,001
Повторная госпитализация	59	7	96	6	0,413
Повторная операция	22	2	48	3	0,523
Смерть, связанная с лечением	8	1	10	< 1	0,404
Госпитализация > 2 дней	845	94	867	52	< 0,001

^a Статистически значимо при скорректированном уровне $p = 0,005$.

Хирургическое стадирование

Результаты гистологического исследования лимфоузлов таза получены у 99 % больных после лапаротомии и у 98 % — после лапароскопии ($p = 0,183$) (см. табл. 2). Сведения о состоянии парааортальных лимфоузлов, извлеченных в ходе лапаротомии и лапароскопии, известны в 97 и 94 % случаев соответственно ($p = 0,002$), парааортальные и тазовые лимфоузлы исследованы в 96 и 92 % случаев соответственно ($p < 0,001$). Цитологическое исследование перитонеальной жидкости или смывов с брюшины после лапаротомии проведено в 98 % случаев, после лапароскопии — в 96 % ($p = 0,052$). Процент больных, рандомизированных для проведения лапаротомии или лапароскопии и у которых обнаружены поздние стадии заболевания (стадии IIIA, IIIC или IV FIGO), между группами статистически значимо не различался (17 и 17 % соответственно; $p = 0,851$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании подтверждена возможность полноценного хирургического стадирования рака матки с использованием лапароскопии. Кроме того, показан более благоприятный профиль безопасности такого подхода по сравнению с лапаротомией. Сведения о рецидивах и выживаемости будут сообщаться при накоплении достаточного количества данных. Лапаротомия не теряет свою актуальность, особенно у женщин с выраженным ожирением, при большой матке и наличии метастазов.

В ходе лапароскопии иссечение тазовых и парааортальных лимфоузлов не проведено у 8 % больных, в ходе лапаротомии — у 4 % ($p < 0,0001$), а результаты цитологического исследования перитонеальной жидкости отсутствуют у небольшого процента пациенток из обеих групп (у 3,7 % — после лапароскопии и у 2,2 % — после лапаротомии). Поздние стадии заболевания (IIIA, IIIC и IVB) при лапароскопии обнаружены у 17 % больных, при лапаротомии — тоже у 17 %, следовательно, ни один из подходов не имеет преимуществ в выявлении метастазов ($p = 0,841$). Метастазы в лимфоузлах выявлены у 9 % больных в обеих группах.

Различия в частоте лимфодиссекции и локализации удаленных лимфоузлов обусловлены решениями хирургов во время операции, которые зависели от предполагаемого соотношения риска метастазов и интраоперационных осложнений либо были связаны с предпочтениями конкретного хирурга. Так, некоторые хирурги убеждены в превосходстве лапароскопии даже при невозможности полноценного стадирования.

С учетом достаточно большой частоты перехода к открытой операции — 25,8 % (95% ДИ 23,7–28,0 %) результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу попыток проведения операции лапароскопическим доступом, который при необходимости можно изменить на лапаротомию. В этом исследовании показано, что более высокая частота неудачных попыток завершения операции лапароскопическим доступом связана с высоким ИМТ, наличием метастазов и увеличением возраста пациентки (факторы риска расположены в порядке убывания важности). Переход от лапароскопии к лапаротомии потребовался 17,5 % больных с ИМТ 25 кг/м², 26,5 % — с ИМТ 34–35 кг/м² и 57,1 % — с ИМТ > 40 кг/м². Также проведен анализ различий между учреждениями, чтобы определить, не была ли частота переходов к открытой операции меньше в учреждениях, в которых включено большее число участниц. Однако важное влияние имеют и другие факторы, такие как предпочтения врача, тактика, принятая в отдельных учреждениях, и опыт хирурга, которые оценить гораздо сложнее. Длительность пребывания в стационаре при проведении лапаротомии и при переходе от лапароскопии к лапаротомии была одинаковой, что свидетельствует о том, что риск начала операции с лапароскопического доступа вполне приемлем.

Определяющим фактором при выборе типа операции остается оценка влияния сопутствующих заболеваний на риск и преимущества хирургического стадирования. У некоторых больных может применяться только влагалищная гистерэктомия.^{21,22} В отдельных случаях оправдана лапароскопически ассистированная влагалищная гистерэктомия с двусторонним удалением придатков матки, цитологическим исследованием перитонеальной жидкости и гистологическим исследованием замороженных срезов матки, чтобы оценить риск метастатического заболевания и принять решение о необходимости хирургического стадирования.

Представленная в этой статье информация может служить в качестве руководства для хирургов при отборе больных, у которых предпочтительно выполнять лапаротомию. В более ранних сообщениях о лапароскопическом хирургическом стадировании пациенток с ИМТ > 30 кг/м² или массой тела более 180 кг исключали.^{16–19} В настоящее исследование первоначально не включали женщин с ИМТ > 35 кг/м², однако информация о пациентках с большей массой тела получена не была.

Тромбоэмболии — частые осложнения у онкогинекологических больных вследствие сочетания нескольких факторов: длительность операции на малом тазу, гиперкоагуляция, обусловленная онкологическим заболеванием, и иммобили-

зация (триада Вирхова: стаз, повреждение ткани и гиперкоагуляция). У больных раком матки профилактика этих осложнений продолжает оставаться проблемой, решение которой позволит улучшить исходы хирургического лечения.

Опыт хирургов позволяет более качественно проводить отбор больных для лапароскопии и раньше выявлять необходимость в лапаротомии. Цитологический анализ перитонеальной жидкости должен проводиться при проникновении в брюшную полость, затем следует удалить парааортальные лимфоузлы для того, чтобы показать возможность завершения стадирования с помощью лапароскопии. В последнюю очередь проводят гистерэктомию и двустороннее удаление придатков матки, за исключением случаев, когда размер матки не разрешает проводить операцию в таком порядке. Немедленный переход к лапаротомии в случаях, когда завершение стадирования лапароскопическим доступом представляется невозможным, позволяет уменьшить осложнения, продолжительность операции и ее стоимость.

Качество жизни больных в первые 6 нед. было лучше после лапароскопии, чем после лапаротомии. Результаты по качеству жизни будут сообщены отдельно.²³ Успешно выполненная лапароскопия как менее инвазивная процедура сопровождается меньшей болью, обеспечивает более быстрое выздоровление и статистически значимо снижает продолжительность госпитализации. Рак матки идеально подходит для минимально инвазивной хирургии, что может улучшить качество жизни в ближайшие сроки после операции. В настоящем клиническом исследовании не применялись роботы, хотя такой подход может уменьшить частоту перехода от лапароскопии к открытым операциям у больных с высоким ИМТ.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при раке матки полноценное хирургическое стадирование можно провести с использованием лапароскопии без увеличения риска интраоперационных осложнений и с меньшими послеоперационными осложнениями. Кроме того, такой подход позволяет сократить длительность госпитализации. Таким образом, если лапароскопическая опе-

рация представляется выполнимой, стоит к ней прибегнуть: такой подход оправдывает повышенную длительность вмешательства и дополнительное обучение хирурга. Результаты по выживаемости будут сообщены после накопления и обработки достаточного количества данных. Споры о значении хирургического стадирования для лечения рака матки продолжаются. Онкогинекологи в США считают, что резекция всех видимых метастазов позволяет добиться преимуществ и скорректировать послеоперационное лечение (химио- или лучевая терапия) в зависимости от результатов патоморфологического исследования.²⁴⁻³⁰

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Joan L. Walker, Nick M. Spirtos

Административная поддержка: Joan L. Walker

Предоставление материалов исследования или больных: Joan L. Walker, Nick M. Spirtos, Richard Barakat, Michael L. Pearl, Sudarshan K. Sharma

Сбор и обработка данных: Joan L. Walker, Nick M. Spirtos, Richard Barakat, Michael L. Pearl

Анализ и интерпретация данных: Joan L. Walker, Marion R. Piedmonte, Nick M. Spirtos, Scott M. Eisenkop, John B. Schlaerth, Robert S. Mannel, Gregory Spiegel, Michael L. Pearl

Подготовка рукописи: Joan L. Walker, Marion R. Piedmonte, Nick M. Spirtos, Scott M. Eisenkop, Robert S. Mannel, Gregory Spiegel, Michael L. Pearl

Окончательное одобрение рукописи: Joan L. Walker, Marion R. Piedmonte, Scott M. Eisenkop, John B. Schlaerth, Robert S. Mannel, Gregory Spiegel, Richard Barakat, Michael L. Pearl, Sudarshan K. Sharma

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2007. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2007

2. Morrow CP, Bundy BN, Kurman FJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40:55-65, 1991

3. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 60:2035-2041, 1987

4. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83:79-118, 2003 (suppl 1)

5. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual (ed 6). New York, NY, Springer-Verlag, 2002

6. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92:744-751, 2004

7. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56:419-427, 1980

8. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in

advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24:36-44, 2006

9. Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr, et al: Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 89:295-300, 2003

10. Fanning J, Hoffman ML, Andrews SJ, et al: Cost-effectiveness analysis of the treatment for intermediate risk endometrial cancer: Postoperative brachytherapy vs. observation. *Gynecol Oncol* 93:632-636, 2004

11. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al: Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 23:3668-3675, 2005

12. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al: Stage IVB endometrial carcinoma: The role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 78:85-91, 2000

13. Awtry CS, Cadungog MG, Leitao MM, et al: Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 102:480-488, 2006

14. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, et al: Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: A study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 93:653-658, 2004

15. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al: Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 107:190-193, 2007

16. Dargent D: Laparoscopic surgery and gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5:294-300, 1993

17. Querleu D, Leblanc E, Castelain B: Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 164:579-581, 1991

18. Childers JM, Spirtos NM, Brainard P, et al: Laparoscopic staging of the patient with incompletely staged early adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 83:597-600, 1994

19. Spirtos NM, Schlaerth JB, Spirtos TW, et al: Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: An evolving technique. *Am J Obstet Gynecol* 173:105-111, 1995

19a. Gynecologic Oncology Group: Guidelines for Laparoscopic Pelvic and Aortic Lymph Node Sampling. <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>

20. National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria version 2.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

21. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, et al: Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 97:707-711, 2001

22. Bloss JD, Berman ML, Bloss LP, et al: Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 40:74-77, 1991

23. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al: Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic staging compared to laparotomy: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (in press)

24. Creutzberg CL: Lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial carcinoma: Do numbers count? *J Clin Oncol* 23:3653-3655, 2005

25. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR: The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol* 61:111-123, 1996

26. Maggino T, Romagnolo C, Landoni F, et al: An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: A CTF study. *Gynecol Oncol* 68:274-279, 1998

27. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al: Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomized study. *Lancet* 373:125-136, 2009

28. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al: Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 1707-1716, 2008

29. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al: Adenocarcinoma of the endometrium: Survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56:29-33, 1995

30. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 109:11-18, 2008



Плацебо-контролируемое двойное слепое проспективное рандомизированное исследование эффективности октреотида ЛАР в контроле опухолевого роста у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки: сообщение исследовательской группы PROMID

Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Blaker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, Rudolf Arnold

Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Endocrinology; Institute of Medical Biometry and Epidemiology; Coordinating Centre for Clinical Trials (KKS); and Departments of Radiology and Pathology, Philipps University, Marburg; Department of Internal Medicine, Charite Medical School and Hospital (Virchow), Berlin; Department of Internal Medicine, University of Hamburg, Hamburg; and Department of Internal Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany.

Получено 20 марта 2009 г.; одобрено 24 июня 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 24 августа 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица PROMID Study Group и одобрено European Neuroendocrine Tumor Society.

Поддержано грантами от Novartis, Нюрнберг, Германия. Компания Novartis принимала участие в разработке дизайна исследования, а также предоставляла лекарственный препарат и средства на исследование, но не участвовала в сборе, анализе и интерпретации данных.

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 Rudolf Arnold, MD, Wittelsbacherstr 6, 80469 Munchen, Germany; e-mail: arnoldr@mail.uni-marburg.de.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2728-4656/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510

РЕФЕРАТ

Цель

Аналоги соматостатина показаны для контроля за симптомами нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ. В то же время способность аналогов соматостатина контролировать рост высококодифференцированных метастатических НЭО остается предметом дискуссий. Мы выполнили плацебо-контролируемое двойное слепое исследование III фазы, в котором участвовали больные с высококодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая и восходящий отдел ободочной кишки). Проверилась гипотеза о том, что октреотид ЛАР удлиняет время до прогрессирования опухоли и продолжительность жизни.

Характеристика больных и методы исследования

Больных, ранее не получавших лечения, случайным образом распределили на группы плацебо и октреотида ЛАР в дозе 30 мг в/м; инъекции повторяли ежемесячно до наступления прогрессирования опухоли или смерти пациента. Основным оцениваемым показателем эффективности было время до прогрессирования, дополнительными показателями служили продолжительность жизни и противоопухолевый ответ. Настоящая работа основана на 67 случаях прогрессирования опухоли и 16 летальных исходах, наступивших у 85 пациентов ко времени запланированного промежуточного анализа.

Результаты

Медиана времени до прогрессирования в группах октреотида ЛАР и плацебо составила 14,3 и 6 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,34; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 0,20–0,59; $p = 0,000072$). Через 6 мес. лечения стабилизация заболевания отмечена у 66,7% пациентов из группы октреотида ЛАР и у 37,2% — из группы плацебо. Функционально активные и неактивные опухоли реагировали на терапию сходным образом. Наиболее благоприятные результаты лечения отмечены при низкой степени метастатического поражения печени, а также после удаления первичной опухоли. В группах октреотида ЛАР и плацебо наступило 7 и 9 летальных исходов соответственно. ОР для общей выживаемости составило 0,81 (95% ДИ 0,30–2,18).

Заключение

Октреотид ЛАР статистически значимо увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо у больных с функционально активными и неактивными метастатическими НЭО средней кишки. Из-за малого числа летальных исходов результаты анализа выживаемости нельзя считать подтверждающими.

J Clin Oncol 27: 4656-4663. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Антипролиферативное лечение при метастатических высококодифференцированных нейроэндокринных опухолях (НЭО) направлено на то, чтобы снизить опухолевую массу, отсрочить прогрессирование и продлить жизнь. Антипролиферативное лечение включает циторедуктивные операции,¹⁻⁵ химиоэмболизацию,⁶⁻⁹ радионуклидную терапию с использованием аналогов соматостатина,¹⁰⁻¹² цитостатики, ингибиторы ангиогенеза или сосудистого фактора роста эндотелия,¹³⁻¹⁶ аблятивные вмешательства¹⁷ и трансплантацию печени.¹⁸ Большинство из этих способов лечения сопровождается высокой частотой не-

желательных явлений, что может отрицательно сказаться на качестве жизни. При неоперабельных метастатических НЭО предложено использовать аналоги соматостатина, которые вызывают минимальные нежелательные явления. Кроме того, *in vitro* эти препараты проявляют антипролиферативную активность.^{19,20} В настоящее время аналоги соматостатина, в т. ч. октреотид ЛАР, показаны для купирования симптомов при функционально активных НЭО.²¹

До настоящего времени неясно, сдерживают ли аналоги соматостатина рост высококодифференцированных метастатических НЭО или нет. Неконтролируемые исследования показали, что аналоги соматостатина короткого

действия,²²⁻²⁵ как и их комбинация с интерфероном- α ,²⁶ приводят к уменьшению или исчезновению опухолевых очагов. В последующих исследованиях полной регрессии очагов подтвердить не удалось, однако частота стабилизации заболевания достигла 50 %.²⁷⁻³⁴ Необходимо отметить, что упомянутые исследования не были плацебо-контролируемыми, поэтому наблюдавшееся влияние на опухолевый рост могло отражать спонтанные фазы роста и стабилизации размера очагов. Мы выполнили рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали больные с метастатическими НЭО средней кишки. Целью исследования было продемонстрировать, что октреотид ЛАР увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни. Чтобы снизить гетерогенность выборки, в исследование включали только больных с высокодифференцированными опухолями. Настоящее сообщение представляет результаты запланированного промежуточного анализа, проведенного после наступления 67 случаев прогрессирования опухоли и 16 летальных исходов у 85 рандомизированных пациентов.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Основные критерии включения были следующими: локальная неоперабельная или метастатическая НЭО; первичная опухоль средней кишки или опухоль неизвестного происхождения, предположительно возникшая из средней кишки, при условии, что первичная опухоль поджелудочной железы, грудной клетки или другой локализации исключена с помощью многофазной КТ или МРТ; высокая степень дифференцировки по данным гистологического исследования; измеряемые опухолевые очаги по данным КТ или МРТ; общее состояние по шкале Карновского более 60 %; невозможность радикального лечения. При наличии у пациента карциноидного синдрома и повышенного уровня 5-гидроксининдолуксусной кислоты в моче опухоль относили к функционально активной.

Основным критерием исключения было лечение в анамнезе аналогами соматостатина длительностью 4 нед. и более, а также терапия интерфероном- β , химиотерапия или химиоэмболизация. К участию в исследовании допускали только больных, у которых приливы проходили самостоятельно, а диарея купировалась лоперамидом или холестираминем. Каждый случай рассматривался комиссией онкологов конкретного лечебного учреждения, и хирургическое лечение опухоли с регионарным или отдаленным распространением было признано невыполнимым.

Дизайн исследования

Настоящее исследование является рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым; в нем участвовало 18 академических медицинских центров Германии. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, руководству по надлежащей клинической практике и немецкого закона о лекарственных средствах, а также одобрено этическими комитетами участвовавших в нем центров. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Лечение

Плацебо (натрия хлорид) или октреотид ЛАР в дозе 30 мг (Сандостатин-ЛАР; Новартис, Нюрнберг, Германия) вводились в/м каждые 28 дней. Инъекции выполняли медицинские сестры или врачи, которые не участвовали в дальнейшем лечении больного. Пациенты, а также персонал, выполнявший все процедуры, не знали о назначенном лечении. Лечение продолжали, пока по данным КТ или МРТ не появлялись признаки прогрессирования. Другое антипролиферативное лечение было запрещено. В случае прогрессирования заболевания больного исключали из исследования; дальнейшее лечение в таких случаях выбирал исследователь.

Рандомизация

Применяли стратификацию по факторам, которые должны были быть сбалансированными, а в случае значительного дисбаланса — метод несимметричной монеты; использовали зара-

не составленный на компьютере список случайных чисел. Рандомизация в соотношении 1:1 была динамически сбалансирована по медицинскому центру, а также возможным прогностическим факторам — функциональности опухоли, наличию отдаленных метастазов (в печень и другие органы), индексу Ki-67 и возрасту. Всех пациентов, прошедших скрининг, регистрировали централизованно. После централизованного определения индекса Ki-67 из исследовательского офиса в медицинский центр поступала информация о том, в какую группу распределен данный пациент.

Оцениваемые показатели

Основным оцениваемым показателем было время до прогрессирования опухоли, которое представляло собой промежуток от даты рандомизации до даты первого выявления прогрессирования или смерти, связанной с опухолью. Специалист из центрального офиса, не знавший о назначенном лечении, оценивал опухолевый ответ по критериям ВОЗ,^{27,30} а также определял степень опухолевого поражения печени по 4–6 срезам КТ или МРТ с наибольшей площадью очагов путем полуколичественного трехмерного метода.³⁵ Степень опухолевого поражения печени разделяли на следующие категории: 0 %; > 0, но \leq 10 %; > 10, но \leq 25 %; > 25, но \leq 50 %; > 50 %. Дополнительные оцениваемые показатели включали продолжительность жизни, ее качество, а также клинический и биохимический ответы. Продолжительностью жизни считали промежуток времени от рандомизации до смерти, связанной с опухолью. Качество жизни оценивали с помощью опросника Quality of Life Questionnaire C30, разработанного European Organisation for Research and Treatment of Cancer; оценку проводили на момент рандомизации и каждые 3 мес. после нее вплоть до прогрессирования опухоли.³⁶ Общее качество жизни оценивали по шкале от 0 (крайне плохое) до 100 баллов (отличное).

У пациентов с карциноидным синдромом клиническим ответом считали снижение числа приливов до менее одного в неделю, урежение дефекаций до менее 4 в сутки и исчезновение боли в животе. Под биохимическим ответом понимали снижение уровня опухолевых маркеров на величину стандартного отклонения от нормы. Уровень хромогранина А в плазме и 5-гидроксининдолуксусной кислоты в моче определяли в каждом исследовательском центре. Поскольку методы определения хромогранина А в разных центрах отличались, данные из каждого центра выражали в виде процента отклонения от верхней границы нормы для конкретной лаборатории.

Данные о противоопухолевом эффекте, клиническом и биохимическом ответах, а также об изменениях качества жизни представлены на момент 6 мес. от вступления в исследование. Все нежелательные явления, возникшие во время исследования, классифицировали по критериям ВОЗ или общим критериям токсичности Национального института рака США версии 2.0.

Статистический анализ

Подтверждающий анализ включил два показателя эффективности: время до прогрессирования и продолжительность жизни. Кривые дожития строили по методу Каплана—Мейера. Для сравнения полученных в результате кривых применяли лог-ранговый критерий Мантлеля—Кокса; при этом для ОР рассчитывали 95 % ДИ. Ошибка первого рода была принята за 5 %, при оценке различий использовали двусторонние стратифицированные критерии, скорректированные с учетом функциональной активности опухоли (активные vs неактивных) согласно протоколу. Первичный подтверждающий анализ был консервативным и выполнен по принципу «intent-to-treat» (ITT).

Основным оцениваемым показателем было время до прогрессирования или смерти, связанной с опухолью. Согласно принципу ITT, основной показатель можно было оценить у всех пациентов, независимо от нарушений протокола. Однако у больных, у которых оценка прогрессирования опухоли сильно отклонялась от протокола, решался вопрос о цензурировании времени до прогрессирования на момент рандомизации. Представлены результаты ITT-анализа и наиболее консервативный результат для всех возможных комбинаций решений за или против цензурирования для каждого пациента (cITT).

На основании предыдущих результатов²⁷ для группы плацебо была принята медиана времени до прогрессирования, равная 9 мес. За клинически значимое различие при статистической мощности 80 % было принято ОР 0,6. В протоколе был зафиксирован последовательный дизайн оптимизированных групп с промежуточным

анализом после наблюдения 64 случаев прогрессирования, а также заключительный анализ после фиксации 124 случаев с локальной ошибкой первого рода, равной для промежуточного анализа 0,0122. Функция использования в смысле DeMets и Lan³⁷ была введена посредством реоптимизации, что дало значение ошибки первого рода, равное 0,0125, после наблюдения 67 случаев прогрессирования. Согласно Schoenfeld и Richter³⁸ и для компенсации за выбывание из-под наблюдения, равного 10 %, был запланирован набор 162 больных.

Для определения продолжительности жизни в протоколе был указан тест с фиксированной выборкой, основанный на 121 летальном исходе. При уровне ошибки, равной 5 %, в ситуации выполнения семейства тестов данный анализ планировался как подтверждающий в случае статистически значимого результата для основного оцениваемого показателя с возможностью перестройки дизайна согласно Muller и Schafer.^{39,40}

Анализ чувствительности выполняли на выборке пациентов, данные которых соответствовали протоколу. Остальные дополнительные показатели и параметры безопасности анализировали описательно. Также выполнили разведочные анализы, чтобы оценить потенциальные прогностические факторы, касающиеся времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Во время исследования поражение печени стали рассценивать как еще один важный фактор.³⁵

Для статистических анализов использовали лог-ранговые критерии, одно- и многомерные модели Кокса, точный критерий Фишера и критерий Уилкоксона—Манна—Уитни, со стратификацией или без нее. Анализы выполняли с помощью SAS версии 9.1 (SAS Institute, США) и StatXact от Cytel Studio версии 6.2.0 (Cytel, США). Значения *p* характеризуют результаты подтверждающего или разведочного анализа либо дисбаланс групп лечения по исходным параметрам, возникший, несмотря на рандомизацию. Для первичного анализа эффективности представлены точные значения *p*.

Больные

С марта 2001 г. по январь 2008 г. для участия в исследовании зарегистрировано 90 пациентов; 5 из них не смогли пройти рандомизацию, 42 были распределены в группу октреотида ЛАР, а 43 — в группу плацебо. Для целей настоящего промежуточного анализа за больными наблюдали до июня 2008 г. Распределение пациентов представлено на рис. 1, а их клинические и демографические характеристики — в табл. 1. Медиана времени между постановкой диагноза и рандомизацией составила 4,3 мес.

Первичная опухоль была удалена у 66 % больных. У 21 пациента локализация первичного новообразования осталась неизвестной; у 5 из них имелся карциноидный синдром. У пациента S106 (распределен в группу октреотида ЛАР) с неизвестной локализацией первичной опухоли и прогрессированием в период наблюдения возникла НЭО в головке поджелудочной железы, последняя подверглась резекции. При анализе выборки пациентов, данные которых соответствовали протоколу, этого пациента цензурировали на момент рандомизации.

Метастазы в печень выявлены у 73 пациентов. Степень опухолевого поражения печени в большинстве случаев не достигала 10 %. У 12 пациентов метастазы в печень отсутствовали, но у 6 из них имелось нерезектабельное поражение регионарных лимфоузлов, у 1 — неоперабельная первичная опухоль и еще у 1 — остаточная опухоль после операции. У 1 (участник S119, получал октреотид ЛАР) из оставшихся 4 пациентов обнаружен очаг, который после пересмотра

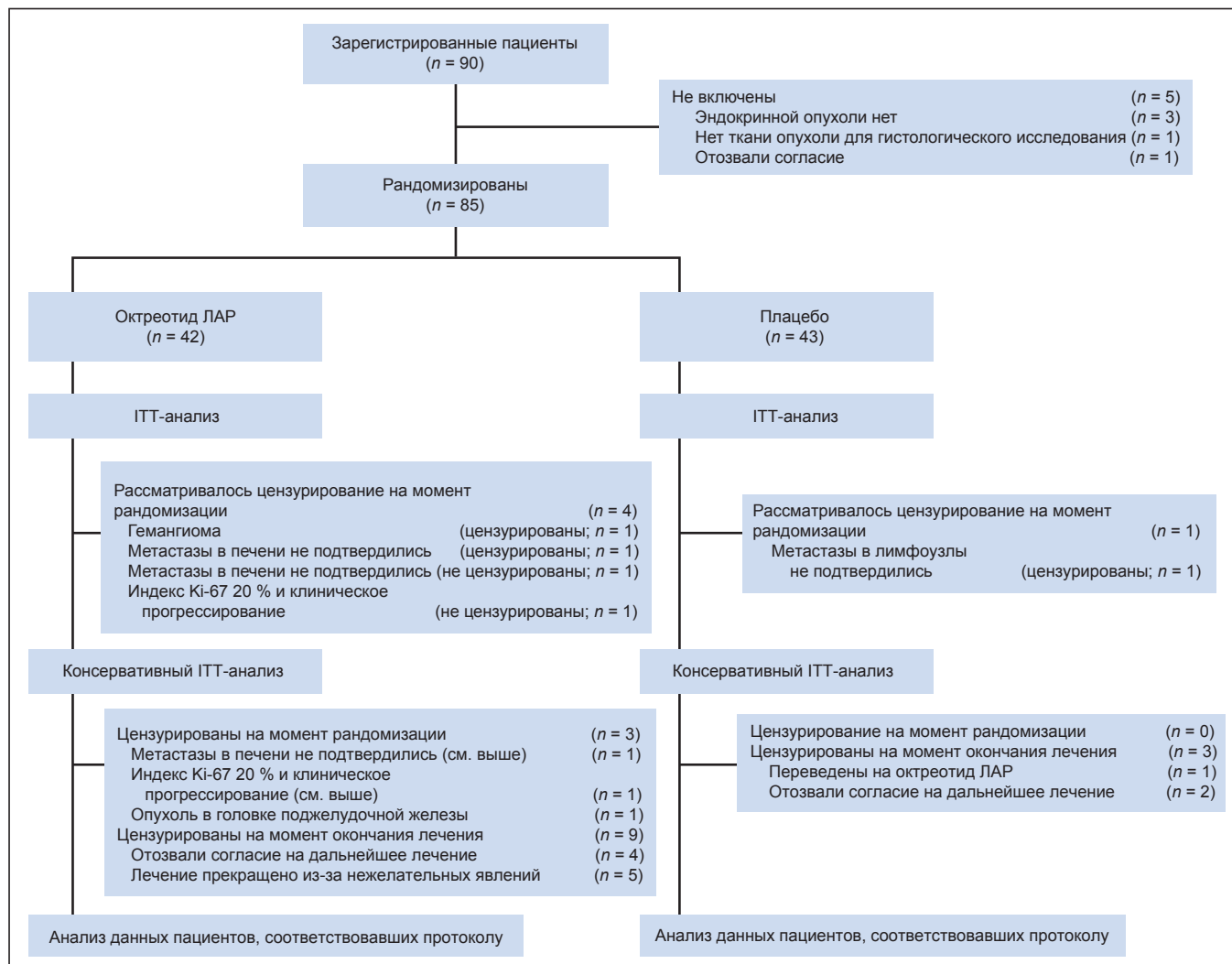


Рис. 1. Схема исследования (изучение времени до прогрессирования и смерти, связанной с опухолью)

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	Октреотид ЛАР (n = 42)		Плацебо (n = 43)		Всего (n = 85)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, годы							0,5355
Медиана	63,5		61		62		
Минимум	38,0		39		38		
Первый квартиль	54,0		52		54		
Третий квартиль	70,0		67		68		
Максимум	79,0		82		82		
Мужчины	20	47,6	23	53,5	43	50,6	0,6665
Время от постановки диагноза, мес.							0,0096
Медиана	7,5		3,3		4,3		
Минимум	0,8		0,8		0,8		
Первый квартиль	3,5		1,8		2,5		
Третий квартиль	19,8		8,9		14,3		
Максимум	271,7		109,4		271,7		
Общее состояние по шкале Карновского более 80 %	35	83,3	38	88,4	73	85,9	0,5486
Карциноидный синдром	17	40,5	16	37,2	33	38,8	0,8256
Удаление первичной опухоли	29	69,1	27	62,8	56	65,9	0,6487
Ki-67 до 2 %	41	97,6	40	93,0	81	95,3	0,6160
Сцинтиграфия с октреосканом							0,8806
Положительная	32	76,2	31	72,1	63	74,1	
Отрицательная	4	9,5	6	14,0	10	11,8	
Степень поражения печени							0,7700
0 %	7	16,7	5	11,6	12	14,1	
0–10 %	25	59,5	27	62,8	52	61,2	
10–25 %	3	7,1	2	4,7	5	5,9	
25–50 %	5	11,9	4	9,3	9	10,6	
> 50 %	2	4,8	5	11,6	7	8,2	
Хромогранин А							0,7409
Повышен	26	61,9	30	69,8	56	65,9	
Не повышен	15	35,7	12	27,9	27	31,8	

результатов лучевых исследований отнесен к гемангиомам. Метастазы в печень у 2 пациентов из группы октреотида ЛАР (S1003 и S1307), а также поражение лимфоузлов у больного S1502, получавшего плацебо, выявленное с помощью лучевых исследований, не удалось подтвердить при центральном пересмотре результатов обследования. Тем не менее у пациента S1307 из группы октреотида ЛАР и у пациента S1502 из группы плацебо вскоре после рандомизации наступило прогрессирование, а у пациента S1003 из группы октреотида ЛАР признаков опухоли не определялось. Этим 4 больных рассматривали как кандидатов на цензурирование при сИТТ-анализе времени до прогрессирования и смерти, связанной с опухолью. Двух пациентов без выявленного опухолевого очага из группы октреотида ЛАР (S119 и S1003), а также больного S1502 из группы плацебо с прогрессированием заболевания цензурировали на момент рандомизации. При анализе данных пациентов, соответствовавших протоколу, больной S1307 с ранним прогрессированием из группы октреотида ЛАР был цензурирован на момент рандомизации.

У 81 пациента индекс Ki-67 был повышен до 2 %. У больного S1801, распределенного в группу октреотида ЛАР, индекс Ki-67 достиг 20 %; в этом случае было диагностировано прогрессирование до начала назначенного лечения. Данные этого пациента учтены при сИТТ-анализе. При сИТТ-анализе его не цензурировали, но при изучении данных пациентов, соответствовавших протоколу, он был цензурирован на момент рандомизации. Еще 3 больных с индексом Ki-67 > 2 % распределили в группу плацебо. Релевантных различий в исходных характеристиках между двумя группами лечения не отмечено.

До наступления прогрессирования 1 пациент перешел с плацебо на октреотид ЛАР, 7 (5 из распределенных в группу октреотида ЛАР, 2 — плацебо) отзывали свое согласие на дальнейшее лечение, а 5 больных (все из группы октре-

отида ЛАР) отказались от инъекций исследуемого препарата из-за нежелательных явлений. Один из пациентов, входивших в группу октреотида ЛАР, выбыл из-под наблюдения сразу после отзыва согласия. При анализе данных остальных пациентов, соответствовавших протоколу, время до прогрессирования цензурировали на момент прекращения исследуемой терапии.

Эффективность

На момент запланированного ИТТ-анализа в группах октреотида ЛАР и плацебо зафиксированы 26 и 41 случай прогрессирования соответственно (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,19–0,55; $p = 0,000015$). Ради представления данных в American Society of Clinical Oncology результаты ИТТ-анализа обновили (наблюдение до мая 2009 г.), проведя незапланированный анализ, не предназначенный для подтверждения результатов. Тем не менее по сравнению с запланированным подтверждающим анализом основной оцениваемый показатель изменился незначительно — 27 и 41 случай прогрессирования в группах октреотида ЛАР и плацебо соответственно (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,19–0,55; $p = 0,000017$).

В запланированном подтверждающем промежуточном сИТТ-анализе зафиксировано 26 и 40 случаев прогрессирования или летальных исходов, связанных с опухолью, в группе октреотида ЛАР и плацебо соответственно (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,20–0,59; $p = 0,000072$) (рис. 2, А). Медиана времени до прогрессирования в группе октреотида ЛАР составила 14,3 мес. (95 % ДИ 11,0–28,8 мес.), а в группе плацебо — 6 мес. (95 % ДИ 3,7–9,4 мес.). Эти данные свидетельствуют о наличии антипролиферативного эффекта.

При анализе данных пациентов, соответствовавших протоколу, прогрессирование или смерть, связанная с опухолью, отмечены у 19 и 38 больных, получавших соответственно октреотид ЛАР и плацебо (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,13–0,45; $p = 0,000036$). Результат лечения у пациентов с функцио-

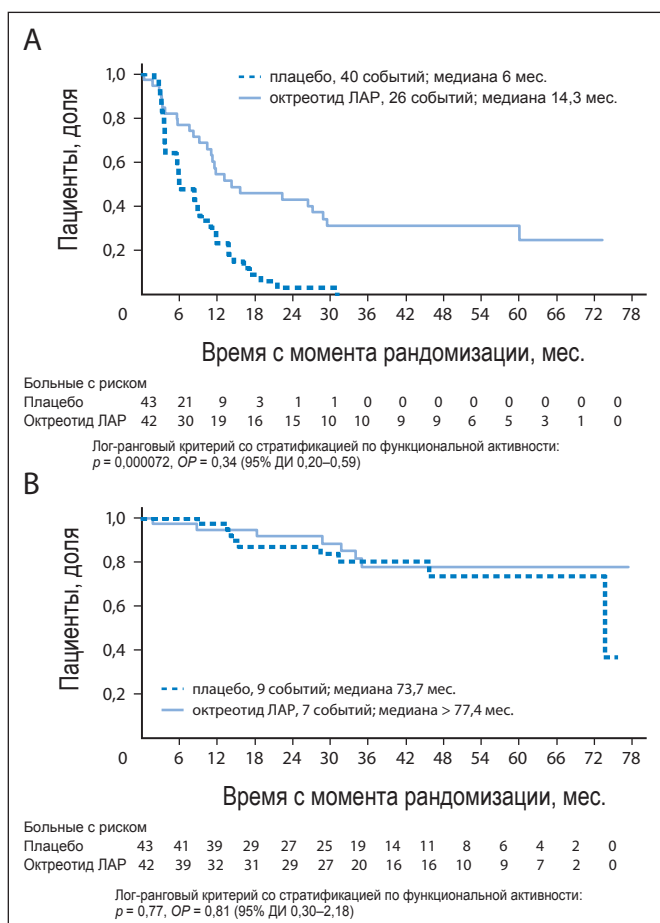


Рис. 2. (А) Консервативный ИТТ-анализ времени до прогрессирования или смерти, связанной с опухолью. (В) ИТТ-анализ общей выживаемости

нально активными (OR 0,23; 95% ДИ 0,09–0,57) и неактивными опухолями (OR 0,25; 95% ДИ 0,10–0,59) были близкими (табл. 2). Анализ подгрупп показал, что на антипролиферативный эффект влияли степень опухолевого поражения печени и удаление первичной опухоли. Факторы, объясняющие неодинаковую выраженность эффекта, приведены в табл. 2, а результаты двух- и многомерного анализа на возможные прогностические факторы — в табл. 3. Степень опухолевого поражения печени представляется важным прогностическим фактором. Удаление первичной опухоли и время, прошедшее с момента постановки диагноза, также могут влиять на прогрессирование опухоли. На последнее указывает более короткий интервал между постановкой диагноза и началом лечения у пациентов с более плохим прогнозом.

На момент запланированного промежуточного анализа исследуемое лечение продолжали получать 9 больных. В группе октреотида ЛАР и плацебо отмечено 7 и 9 летальных исходов. Причина смерти не была связана с опухолью у 2 участников, которым вводили октреотид ЛАР (инсульт), и у 1 пациента, получавшего плацебо (инфаркт миокарда). У одного больного из группы плацебо причина смерти осталась неизвестной. Медиану общей продолжительности жизни в группе октреотида ЛАР оценить было невозможно; в группе плацебо этот показатель составил примерно 73,7 мес., однако его оценка была неточной из-за малого числа летальных исходов. OR для общей выживаемости составило 0,81 (95% ДИ 0,30–2,18; $p = 0,77$) (рис. 2, В).

Ответ по критериям ВОЗ

Прогрессирование опухоли в первые 6 мес. после рандомизации произошло у 10 из 42 больных, получавших октреотид ЛАР, и у 23 из 43 пациентов, которым вводили плацебо.

Таблица 2. Анализ подгрупп пациентов, соответствовавших протоколу, в котором оценивалось влияние лечения на время до прогрессирования или смерти, связанной с опухолью

Параметр	абс.	Медиана времени до прогрессирования или смерти, мес.			
		Октреотид ЛАР	Плацебо	OR	95% ДИ
Карциноидный синдром	33	14,3	5,5	0,23	0,09–0,57
Функционально неактивная опухоль	52	28,8	5,9	0,25	0,10–0,59
Степень поражения печени					
0%	12	13,1	8,2	0,55	0,10–3,09
0–10%	52	29,4	6,1	0,17	0,08–0,40
10–50%	14	11,2	5,5	0,40	0,10–1,67
> 50%	7	4,6	2,8	0,71	0,11–4,45
Хромогранин А ^а					
Повышен	56	14,3	5,6	0,26	0,13–0,54
Не повышен	27	28,8	8,5	0,26	0,08–0,85
Общее состояние по шкале Карновского					
≤ 80%	12	11,5	6,1	0,32	0,05–1,98
> 80%	73	27,1	5,8	0,23	0,12–0,45
Возраст, годы					
< 63	43	28,8	8,3	0,23	0,08–0,63
≥ 63	42	14,3	5,7	0,23	0,10–0,53
Удаление первичной опухоли					
Да	56	29,4	5,9	0,16	0,07–0,36
Нет	29	10,3	5,6	0,84	0,35–2,06
Время от постановки диагноза, мес.					
< 4,3	43	11,5	5,6	0,34	0,15–0,76
≥ 4,3	42	28,8	8,3	0,22	0,09–0,56

^аУровень хромогранина А в плазме определялся в медицинских центрах. Поскольку методики анализа в разных центрах отличались, полученные абсолютные значения были пересчитаны в относительные. Повышением считали выход показателя за верхнюю границу для здоровых контрольных субъектов.

Стабилизацию заболевания наблюдали у 28 из 42 и у 16 из 43 участников, получавших соответственно октреотид ЛАР и плацебо. Отмечено лишь по одной частичной ремиссии в каждой группе, случаев полной регрессии не было. У 6 из 85 пациентов ответ опухоли остался неизвестным. Сравнение с помощью критерия Уилкоксона — Манна — Уитни выявило преимущество октреотида ЛАР ($p = 0,0079$).

Ослабление симптомов

У 10 и 12 пациентов из групп октреотида ЛАР и плацебо на момент рандомизации возник минимум один прилив в неделю. Через 6 мес. 7 больных, получавших октреотид, и 3 — плацебо отметили менее одного прилива в неделю. Среди больных с диареей (минимум 4 дефекации в сутки) на момент рандомизации — 6 из группы октреотида ЛАР и 7 из группы плацебо — частота дефекаций снизилась у 2 и 1 пациента соответственно (табл. 4).

Биохимический ответ

На момент рандомизации уровень хромогранина А был повышен у 26 из 41 участника, получавшего октреотид ЛАР, и у 30 из 42, которым вводилось плацебо. Через 6 мес. уровень хромогранина А нормализовался у 9 и 4 пациентов соответственно (см. табл. 4).

Качество жизни

Показатели общего качества жизни на момент рандомизации и через 6 мес. лечения в обеих группах были сопоставимыми (см. табл. 4).

Нежелательные явления

Летальных исходов, связанных с лечением, не было. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 11 больных из группы октреотида ЛАР и у 10 — из группы плацебо. Самые частые серьезные нежелательные явления касались

Таблица 3. Прогностические факторы для времени до прогрессирования и смерти, связанной с опухолью, скорректированные в зависимости от лечения (анализ данных пациентов, соответствующих протоколу)

Показатель	Двумерный анализ			Многомерный анализ		
	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ
Октреотид ЛАР vs плацебо ^a				< 0,0001	0,27	0,14–0,49
Функционально активные опухоли vs неактивные	0,2420	1,38	0,81–2,37			
Поражение печени > 10 vs ≤ 10 %	0,0009	2,81	1,53–5,18	0,0023	2,63	1,41–4,90
Уровень хромогранина А, повышенный vs неповышенный	0,3098	1,36	0,75–2,48			
Общее состояние по шкале Карновского ≤ 80 vs > 80 %	0,6518	1,21	0,54–2,71			
Возраст ≥ 63 vs < 63 лет	0,1709	1,47	0,85–2,56			
Первичная опухоль удалена vs не удалена	0,1040	1,60	0,91–2,80	0,6784	1,45	0,60–2,20
Время от постановки диагноза ≥ 4,3 vs < 4,3 мес.	0,0806	0,62	0,36–1,06	0,2883	0,71	0,38–1,34

^a*p* и величина эффекта представлены только для многомерного анализа.

ЖКТ (октреотид ЛАР, *n* = 6; плацебо, *n* = 8), кроветворения (октреотид ЛАР, *n* = 5; плацебо, *n* = 1) и общего состояния — слабость и лихорадка (октреотид ЛАР, *n* = 8; плацебо, *n* = 2). Вследствие нежелательных явлений лечение пришлось отменить 5 пациентам, получавшим октреотид; в группе плацебо отмены лечения не требовалось.

Нежелательные явления II–IV степени по критериям ВОЗ, независимо от связи с лечением, чаще наблюдались в группе октреотида ЛАР; они включали диарею и метеоризм. Камни в желчном пузыре обнаружены в 6 случаях, 5 из которых относились к группе октреотида ЛАР.

Лечение после выбывания из исследования

Больные из групп октреотида ЛАР (*n* = 42) и плацебо (*n* = 43) в последующем получали октреотид ЛАР (25 vs 33 пациента соответственно), химиоэмболизацию сосудов печени (4 vs 9 пациентов), терапию таргетными препаратами, конъюгированными с радионуклидами (4 vs 6 пациентов), и химиотерапию (3 vs 3 пациента).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование доказывает, что октреотид ЛАР ингибирует рост метастатических высокодифференцированных НЭО ЖКТ. Участники исследования представляют собой типичных пациентов с этой патологией. Наилучшим достигнутым результатом лечения была стабилизация опу-

холевого роста, которая привела к статистически значимому увеличению времени до прогрессирования. Ответ функционально активных и неактивных опухолей был близким, в то время как антипролиферативный эффект оказался более выраженным после удаления первичной опухоли и при низкой (≤ 10 %) степени опухолевого поражения печени. Чтобы определить другие параметры, которые могли повлиять на антипролиферативный эффект октреотида ЛАР, необходимы дополнительные исследования с бóльшим числом пациентов.

В исследование включали только пациентов, не получавших лечение ранее, поэтому почти у всех из них опухоль была диагностирована впервые. Прогноз при высокой степени опухолевого поражения печени был хуже, чем при единичных метастазах в печень. Поэтому мы считаем, что больным с впервые выявленной НЭО, низкой степенью опухолевого поражения печени и резецированной первичной опухолью показан октреотид ЛАР. Нужны дополнительные исследования, чтобы определить, будут ли лучше отвечать на лечение пациенты с высокой степенью опухолевого поражения печени, которое прогрессирует медленно.

Лечение после прогрессирования заболевания выбирал медицинский центр, и большинство больных из группы плацебо в последующем получали аналог соматостатина. Кроме того, многим пациентам из группы активного лечения продолжал вводиться октреотид ЛАР. Таким образом, длительное наблюдение за больными, не получавшими октреотид ЛАР, трудно выполнимо. Хотя увеличение времени до про-

Таблица 4. Качество жизни, ослабление симптомов и биохимический ответ

Показатель	Начало исследования		Через 6 мес.				Изменение от начала исследования к 6-му месяцу ^a				<i>p</i>				
	Октреотид ЛАР		Плацебо		Октреотид ЛАР		Плацебо		Октреотид ЛАР			Плацебо			
	Всего пациентов	Пациенты с событиями %	Всего пациентов	Пациенты с событиями %	Всего пациентов	Пациенты с событиями %	Всего пациентов	Пациенты с событиями %	Всего пациентов	Пациенты с событиями %		Всего пациентов	Пациенты с событиями %		
Качество жизни, балл по EORTC QLQ-C30	38		42		29		24		25		24		2,1	-7,8 ... +12,0	0,6738
Среднее		64,0		65,7		68,1		64,2		0,0		-2,1			
SD		22,3		24,7		23,2		19,6		18,5		15,8			
Ослабление симптомов															
Приливы	42	10 23,8	43	12 27,9	32	4 12,5	25	3 12,0	10	7 70,0	12	3 25,0	45,0	7,5–82,5	0,0836
Диарея	42	6 14,3	43	7 16,3	32	7 21,9	25	7 28,0	6	2 33,3	7	1 14,3	19,0	-26,7 ... +64,8	0,5594
Боль в животе	42	10 23,8	43	10 23,3	32	7 21,9	25	4 16,0	10	5 50,0	10	2 20,0	30,0	-9,7 ... +69,7	0,3498
Биохимический ответ															
Повышенный уровень хромогранина А	41	26 63,4	42	30 71,4	30	13 43,3	20	12 60,0	26	9 34,6	30	4 13,3	21,3	-0,7 ... +43,2	0,1106

Сокращения: EORTC QLQ-C30 — European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; SD — стандартное отклонение.

^aКачество жизни: различие по сравнению с началом исследования; ослабление симптомов: снижение числа приливов до менее 1 в неделю и числа дефекаций до менее 4 в сутки, исчезновение боли в животе по сравнению с началом исследования; биохимический ответ: нормализация повышенного уровня хромогранина А в плазме по сравнению с началом исследования.

^bЗначения представляют собой процент больных, за исключением качества жизни, выраженного в баллах EORTC QLQ-C30.

грессирования за счет антипролиферативной терапии может повлиять на общую выживаемость, результаты представленного исследования не позволяют сделать выводов относительно этого показателя.

Согласно протоколу, анализ времени до смерти от причин, связанных с опухолью, должен был быть основан на 121 летальном исходе. Из-за торможения роста опухоли под влиянием октреотида ЛАР и низкой скорости включения пациентов в исследование мы решили остановить набор больных, но не раскрывать коды лечения 9 участников, все еще получавших терапию. Обследование этих пациентов будет проводиться ежегодно вплоть до наступления летального исхода.

Заключение: октреотид ЛАР тормозит рост метастатических НЭО средней кишки. Для более глубокого изучения роли, которую играет степень опухолевого поражения печени, необходимы дальнейшие исследования, поскольку число больных с высоким значением этого показателя в нашей выборке было малым. Ответить на вопрос о том, может ли положительное влияние октреотида ЛАР на время до прогрессирования привести к увеличению общей выживаемости, не представляется возможным. Мы убеждены, что у больных с впервые диагностированными высокодифференцированными НЭО ЖКТ, независимо от функциональной активности этих новообразований, октреотид ЛАР является средством выбора. Кроме того, октреотид ЛАР может оказаться привлекательным препаратом в случаях, когда после циторедуктивных операций остались единичные метастазы. Мы считаем, что влияние биотерапии на время до прогрессирования и общую выживаемость должно подвергаться дальнейшему изучению в клинических исследованиях, в дополнение к исследованиям, в которые включаются больные с НЭО иного происхождения.

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:** Anja Rinke, Novartis; Michael Blaker, Novartis; Rudolf Arnold, Novartis **Средства на исследование:** Anja Rinke, Novartis; Klaus-Jochen Klose, Novartis; Peter Barth, Novartis; Rudolf Arnold, Novartis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Matthias Wied, Rudolf Arnold

Административная поддержка: Carmen Schade-Brittinger

Сбор и обработка данных: Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Blaker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, Rudolf Arnold

Анализ и интерпретация данных: Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Rudolf Arnold

Подготовка рукописи: Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Rudolf Arnold

Окончательное одобрение рукописи: Anja Rinke, Hans-Helge Muller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Blaker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, Rudolf Arnold

ЛИТЕРАТУРА

- Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al: Method for dissection of mesenteric metastases in midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 24:1402-1408, 2000
- Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al: Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 26:991-997, 2002
- Nave H, Mossinger E, Feist H, et al: Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: A retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 129:170-175, 2001
- Norton JA, Warren RS, Kelly MG, et al: Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 134:1057-1063, 2003
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al: Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 197:29-37, 2003
- Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, et al: Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 83:2293-2301, 1998
- Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al: Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer* 104:1590-1602, 2005
- Kress O, Wagner HJ, Wied M, et al: Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors: A retrospective single-center analysis. *Digestion* 68:94-101, 2003
- Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al: Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors: A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 71:2624-2630, 1993
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 43:610-616, 2002
- Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al: Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147-156, 2006
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 26:2124-2130, 2008
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 326:519-523, 1992
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22:4762-4771, 2004
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 24:401-406, 2006
- Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 26:3403-3410, 2008
- Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al: Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 32:930-938, 2008
- Marin C, Robles R, Fernandez JA, et al: Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. *Transplant Proc* 39:2302-2303, 2007
- Theodoropoulou M, Zhang J, Laupheimer S, et al: Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zac1 expression. *Cancer Res* 66:1576-1582, 2006
- Florio T: Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Front Biosci* 13:822-840, 2008
- Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 15:966-973, 2004
- Clements D, Elias E: Regression of metastatic vipoma with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1:874-875, 1985
- Imtiaz KE, Monteith P, Khaleeli A: Complete histological regression of metastatic carcinoid tumour after treatment with octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:755-758, 2000
- Shepherd JJ, Senator GB: Regression of liver metastases in patient with gastrin-secreting tumour treated with SMS 201-995. *Lancet* 2:574, 1986

- 25.** Granberg D, Jacobsson H, Oberg K, et al: Regression of a large malignant gastrinoma on treatment with Sandostatin LAR: A case report. *Digestion* 77:92-95, 2008
- 26.** Joensuu H, Katka K, Kujari H: Dramatic response of a metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:184-185, 1992
- 27.** Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al: Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: A randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:761-771, 2005
- 28.** Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 21:2689-2696, 2003
- 29.** Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al: Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 37:1014-1019, 2001
- 30.** Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al: Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 38:430-438, 1996
- 31.** di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 77:402-408, 1996
- 32.** Ducreux M, Ruzsiewicz P, Chayvialle JA, et al: The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 95:3276-3281, 2000
- 33.** Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al: Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 72:244-248, 1993
- 34.** Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al: Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 94:331-343, 2002
- 35.** Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al: Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:820-827, 2008
- 36.** Fayers P, Aaronson NK, Groenvold M, et al: EORTC-C30 Scoring Manual (ed 3). Brussels, Belgium, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life, 2001
- 37.** DeMets DL, Lan KK: Interim analysis: The alpha spending function approach. *Stat Med* 13:1341-1352, 1994
- 38.** Schoenfeld DA, Richter JR: Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 38:163-170, 1982
- 39.** Muller HH, Schafer H: Adaptive group sequential designs for clinical trials: Combining the advantages of adaptive and of classical group sequential approaches. *Biometrics* 57:886-891, 2001
- 40.** Schafer H, Muller HH: Modification of the sample size and the schedule of interim analyses in survival trials based on data inspections. *Stat Med* 20:3741-3751, 2001



Риск рака второй молочной железы у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*

Monika K. Graeser, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ulrich Bick, Karin Kast, Ursula G. Froster, Bettina Schlehe, Astrid Bechtold, Norbert Arnold, Sabine Preisler-Adams, Carolin Nestle-Kraemling, Mohammad Zaino, Markus Loeffler, Marion Kiechle, Alfons Meindl, Dominic Varga, Rita K. Schmutzler

См. редакционную статью на с. 1.

РЕФЕРАТ

Цель

Оценка риска рака второй молочной железы у членов *BRCA1*- и *BRCA2*-позитивных семей и определение предсказывающих факторов риска.

Характеристика больных и методы исследования

Ретроспективное многоцентровое когортное исследование проводили с 1996 по 2008 г., в нем участвовало 2020 женщин с раком одной молочной железы (первоначальные случаи, т. е. женщины, у которых впервые в данной семье был диагностирован рак: $n = 978$; их родственницы: $n = 1042$) из 978 семей — носительниц мутаций *BRCA1* или *BRCA2*. Связь между возрастом на момент диагностики рака первой молочной железы и временем от этого момента до обнаружения рака второй молочной железы изучена с помощью регрессионного анализа Кокса со стратификацией по измененному гену *BRCA*.

Результаты

Кумулятивный риск рака второй молочной железы через 25 лет после выявления первого рака молочной железы среди членов *BRCA1*- или *BRCA2*-позитивных семей составил 47,4 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 38,8–56,0 %). У членов *BRCA1*-позитивных семей риск рака второй молочной железы был в 1,6 раза выше (95% ДИ 1,2–2,3 раза), чем у *BRCA2*-позитивных. Более молодой возраст на момент выявления первой опухоли молочной железы был связан с более высоким риском рака второго органа у *BRCA1*-позитивных женщин, но и у женщин с мутацией *BRCA2* тоже выявлен некоторый тренд. Среди *BRCA1*-позитивных женщин, которые были моложе 40 лет на момент диагноза первой опухоли, рак второй молочной железы в последующие 25 лет развился в 62,9 % случаев (95% ДИ 50,4–75,4 %), в то время как среди женщин, которые на момент диагноза первой опухоли были старше 50 лет, опухоль второй молочной железы возникла всего у 19,6 % (95% ДИ 5,3–33,9 %).

Заключение

Риск рака второй молочной железы зависит от возраста на момент диагноза первой опухоли и типа измененного гена *BRCA*, и этот риск следует учитывать при планировании лечения.

J Clin Oncol 27:5887-5892. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

У женщин — носительниц патогенной мутации гена *BRCA1* или *BRCA2* повышен риск рака не только молочной железы и яичников, но и второй молочной железы.^{1,2} Большинство вторых первичных опухолей возникает во второй молочной железе, хотя долгосрочные наблюдения больших когорт до сих пор не проведены.³⁻⁵ В итоге после лечения первой опухоли женщины стоят перед выбором — от активного наблюдения или терапии антагонистами гормонов до профилактического удаления второй молочной железы и яичников. Такая ситуация отражается в том, что приемлемость профилактической операции в западных странах колеблется в широких пределах и эти пределы едва ли зависят от установленных факторов риска.⁶ Кроме того,

предполагается роль и других факторов, таких как возраст, тип первоначальной операции на молочной железе, профилактическое двустороннее удаление придатков матки и приемлемость метода лечения в зависимости от культурных традиций.⁶

Имеющиеся данные предполагают, что пенетрантность и тропность к тому или иному органу зависят от генетических и негенетических факторов, однако большинство из них еще предстоит установить.^{7,8} В проведенных ранее исследованиях обнаружено, что профилактическое двустороннее удаление придатков матки и применение тамоксифена могут снижать риск рака второй молочной железы.^{4,5} Кроме того, на риск второй первичной опухоли, возможно, влияет возраст на момент диагноза первой опухоли, хотя данные литературы противоречивы.^{3,4,9}

Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Cologne, Cologne; Institute of Medical Informatics, Statistics and Epidemiology; and Institute of Human Genetics, University of Leipzig, Leipzig; Institute of Cell and Molecular Pathology, Hannover Medical School, Hannover; Department of Radiology, Charite-Universitätsmedizin, Berlin; Department of Gynecology and Obstetrics, Technical University of Dresden, Dresden; Department of Gynecology and Obstetrics, University of Heidelberg, Heidelberg; Abteilung für Medizinische Genetik Würzburg, Biozentrum, Würzburg; Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Institute of Human Genetics, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster; Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf; Frauenklinik rechts der Isar der Technischen Universität, München; and Department of Gynecology and Obstetrics, University of Ulm, Ulm, Germany.

Получено 5 сентября 2008 г.; одобрено 30 июля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 26 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица Германского консорциума по наследственному раку молочной железы и яичников.

Поддержано грантом № 107054 от German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe).

M.K.G. и С.Е. внесли одинаковый вклад в эту работу.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Rita K. Schmutzler, MD, Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, University Hospital of Cologne, Kerpenerstrasse 34, 50931 Cologne, Germany; e-mail: rita.schmutzler@uk-koeln.de.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2735-5887/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9430

С 1996 г. Германский консорциум по наследственному раку молочной железы и яичников, образованный 12 университетскими центрами, создал большой реестр подробных данных по гено- и фенотипу членов семей, у которых подозревается наследственный рак молочной железы. В настоящей статье мы оцениваем риск рака второй молочной железы в когорте женщин, у которых уже имеется рак одной молочной железы и которые являются членами семей — носительниц патогенной мутации *BRCA*.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Консорциум по наследственному раку молочной железы и яичников

Германский консорциум по наследственному раку молочной железы и яичников образован 12 университетскими центрами. С помощью стандартизованных клинических критериев семьи с частым либо ранним раком молочной железы или яичников зарегистрированы и проверены на наличие наследственных патогенных мутаций *BRCA1* или *BRCA2*. Подробные данные о семейном анамнезе рака, включая родословную, протоколы гистологического исследования и результаты молекулярного анализа, внесены в центральную базу данных в электронном виде с использованием стандартизованных карт. Критерии включения и методы генетического анализа описаны в литературе.¹⁰ От всех участниц получено информированное согласие на регистрацию и изучение их историй болезни. Реестр одобрен этическими комитетами всех центров — участников исследования.

С 1996 г. до ноября 2008 г. зарегистрировано 1520 семей с наследственной патогенной мутацией *BRCA1* или *BRCA2*. Для ретроспективного анализа отобраны все первоначальные случаи, а также родственницы первой и второй степени родства, у которых рак выявлен после 1960 г. (*n* = 2165 больных из 1407 семей). Все первоначальные больные были носительницами мутаций. Среди родственниц наличие мутаций подтверждено в 174 (17 %) случаях. У остальных родственниц статус мутаций не установлен. Этих женщин отнесли к предполагаемым носительницам, т. к. у них был рак молочной железы. Исключены 33 родственницы, у которых обследование на известную в данной семье мутацию дало отрицательный результат. Больных выбирали только из той ветви семьи, в которой была выявлена патогенная мутация или наблюдались частые случаи рака. Больных с синхронным двусторонним или неинвазивным раком молочной железы исключали (*n* = 536 из 408 семей). Еще 59 (2,8 %) больных из 21 семьи исключили из-за неполноты данных о возрасте на момент диагностики рака или двусторонней мастэктомии. Всего в наш анализ включено 2020 женщин с односторонним раком молочной железы, куда вошли 978 первоначальных больных и 1042 родственницы. Истории болезни и протоколы гистологических исследований удалось получить для 81 % первоначальных больных и 45 % родственниц. У всех других участниц исследования с помощью структурированного опроса собрали данные анамнеза. У первоначальных больных риск рака второй молочной железы оказался существенно выше, чем у их родственниц (рис. 1), что отра-

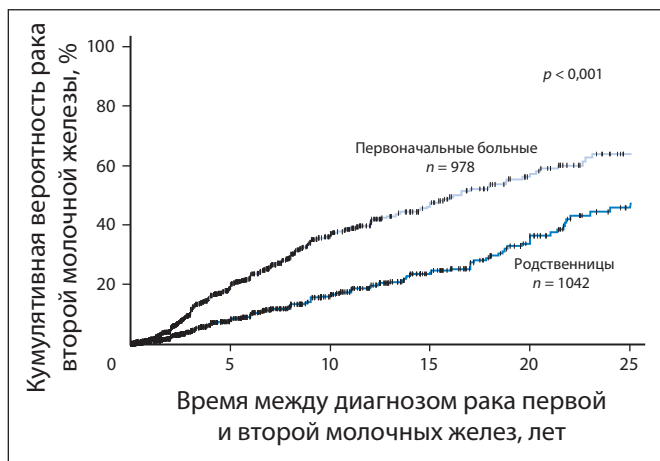


Рис. 1. Кумулятивный риск рака второй молочной железы после первого рака у первоначальных больных vs родственницы из *BRCA1/2*-позитивных семей

жало положительный отбор первоначальных больных по клиническим критериям, т. е. анализ ДНК проводили в основном у больных, имевших клинический фенотип, который с большей вероятностью указывал на мутацию *BRCA* (например, молодой возраст на момент выявления опухоли, двусторонний рак). Таким образом, во избежание завышения риска рака второй молочной железы первоначальных больных исключили.

Статистический анализ

BRCA1- и *BRCA2*-позитивные семьи анализировали по отдельности. Кумулятивный риск рака второй молочной железы после начального одностороннего рака рассчитывали методом «продукт-лимит» Каплана—Мейера и сравнивали по группам с помощью лог-рангового критерия. Отношение рисков (ОР) и соответствующие 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Наблюдения цензурировали на момент выявления второго одностороннего рака молочной железы или яичников, двусторонней мастэктомии или смерти в зависимости от того, что наступало раньше. Остальных пациенток без рака второй молочной железы цензурировали на момент последнего наблюдения. Все приведенные значения *p* двусторонние. Статистически значимым считали *p* < 0,05. Все данные анализировали с помощью программы SPSS 15.0.1.1 (SPSS, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включено 2020 женщин с односторонним раком молочной железы — членов семей с патогенной мутацией гена *BRCA1* или *BRCA2* (первоначальные больные: *n* = 978; родственницы: *n* = 1042). Основные характеристики первоначальных больных и их родственниц перечислены в табл. 1. Больные из *BRCA1*-позитивных семей на момент диагноза первого рака молочной железы были моложе, чем больные с мутацией *BRCA2*. У первоначальных больных медиана возраста на момент диагноза первого рака была меньше, чем у их родственниц.

Среди родственниц первоначальных больных наблюдалось 135 случаев рака второй молочной железы. Общее время наблюдения от диагноза первого рака молочной железы до выявления рака второй железы или цензурирования со-

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики родственниц и первоначальных больных из <i>BRCA</i> -позитивных семей		
Показатель	Родственницы	Первоначальные больные
Общее число	1042	978
Число больных с мутациями		
Патогенная мутация <i>BRCA1</i>	117	645
Патогенная мутация <i>BRCA2</i>	57	333
Не обследованы, семьи с мутацией <i>BRCA1</i>	558	—
Не обследованы, семьи с мутацией <i>BRCA2</i>	310	—
Число больных раком второй молочной железы		
Из семей с мутацией <i>BRCA1</i>	101	197
Из семей с мутацией <i>BRCA2</i>	34	49
Год рождения		
Из семей с мутацией <i>BRCA1</i>		
Медиана	1943	1960
МКР	1934–1954	1950–1966
Из семей с мутацией <i>BRCA2</i>		
Медиана	1938	1954
МКР	1928–1951	1942–1962
Возраст на момент диагноза первого рака молочной железы, годы		
Из семей с мутацией <i>BRCA1</i>		
Медиана	42,5	38,0
МКР	36,5–50,5	33,0–44,4
Из семей с мутацией <i>BRCA2</i>		
Медиана	47,3	42,8
МКР	39,5–57,8	36,8–49,7

Сокращения: МКР — межквартильный размах.

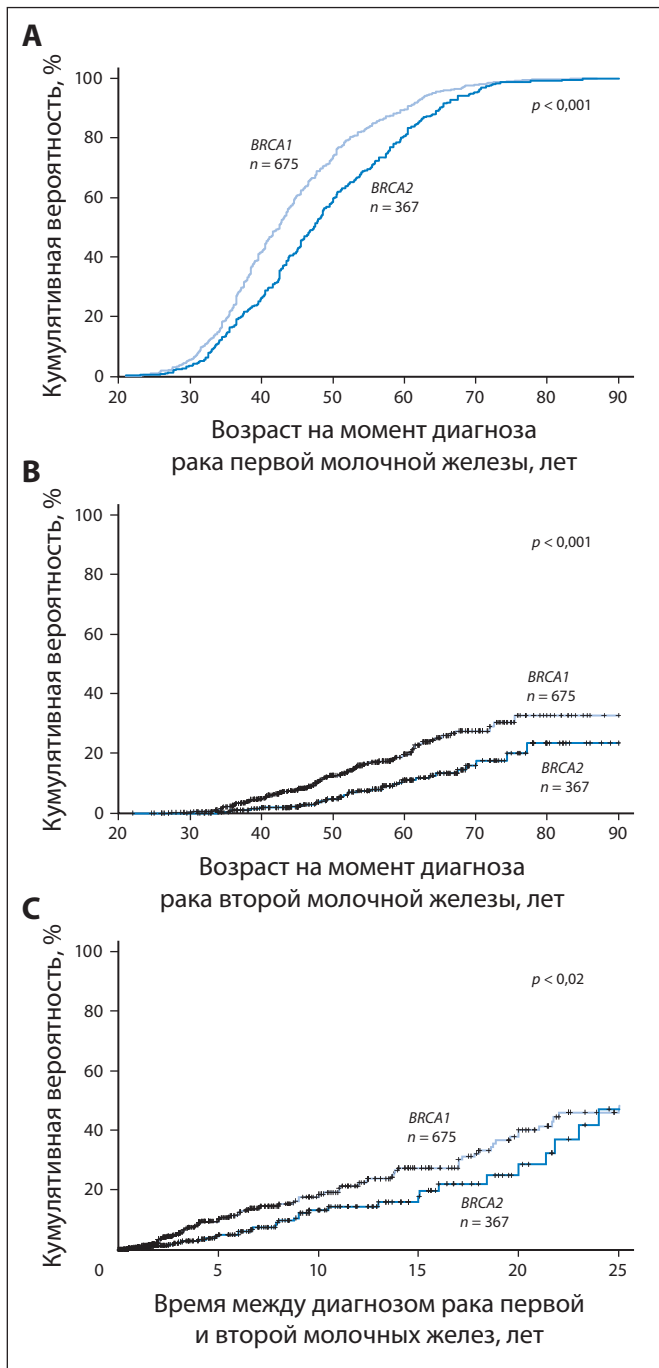


Рис. 2. Возраст на момент диагноза рака (А) первой и (В) второй молочной железы; (С) кумулятивный риск рака второй молочной железы у членов *BRCA1/2*-позитивных семей (первоначальные больные исключены)

ставляло 7211 человеко-лет. На рис. 2, А представлено распределение по возрасту на момент диагноза первого рака молочной железы у родственниц из семей с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*. Родственницы из семей с мутацией *BRCA1* на момент диагноза первого рака молочной железы были статистически значимо моложе, чем члены семей с мутацией *BRCA2* ($p < 0,001$). Кроме того, возраст на момент диагноза рака второй молочной железы в группе мутаций *BRCA1* был статистически значимо меньше, чем в группе мутаций *BRCA2* (рис. 2, В; $p < 0,001$). Общий риск рака второй молочной железы до возраста 75 лет составил 30,4 % (95% ДИ 23,9–36,9 %) в группе *BRCA1* и 20,1 % (95% ДИ 12,1–28,1 %) в группе *BRCA2*. При анализе различий времени между диагнозом рака первой и второй молочных желез риск рака второго органа у женщин из семей с мутацией *BRCA1* оказался выше, чем в семьях с мутацией *BRCA2* (рис. 2, С; $p = 0,02$), ОР составил 1,58 (95% ДИ 1,07–2,33). Кумулятивный

10-летний риск рака второй молочной железы после первого рака составил 18,5 (95% ДИ 14,2–22,8 %) и 13,2 % (95% ДИ 7,9–18,5 %) у родственниц из семей с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* соответственно (табл. 2). Через 25 лет после диагноза первого рака риск рака второй молочной железы достиг 48,1 (95% ДИ 38,3–57,9 %) и 47,1 % (95% ДИ 28,9–65,3 %) в группах *BRCA1* и *BRCA2* соответственно. Важно, что отсутствовали свидетельства в пользу того, что риск за 25 лет после диагноза первого рака молочной железы снижался до незначимого уровня.

У больных из семей с мутацией *BRCA1* риск рака второй молочной железы статистически значимо зависел от возраста на момент диагноза первого рака. У более молодых больных на этот момент риск рака второй молочной железы оказался выше (рис. 3, А; $p < 0,001$). Через 25 лет среди больных из семей с мутацией *BRCA1* моложе 40 лет на момент диагноза первого рака второй молочной железы развился у 62,9 (95% ДИ 50,4–75,4 %) vs 43,7 (95% ДИ 24,9–62,5 %) и 19,6 % (95% ДИ 5,3–33,9 %) из тех, чей возраст на момент диагноза первого рака находился в диапазоне от 41 года до 50 лет или больше 50 лет соответственно. Среди больных из семей с мутацией *BRCA2* риск рака второй молочной железы был ниже у тех, кто был старше на момент диагноза первого одностороннего рака молочной железы, хотя статистической значимости это различие не достигало (рис. 3, В; $p = 0,223$). В табл. 2 представлены расчетные значения кумулятивного риска рака второй молочной железы через 5, 10, 15 и 25 лет после первого рака в зависимости от типа мутировавшего гена *BRCA* и возраста на момент диагноза первого рака.

Рак ипсилатеральной молочной железы до рака второго органа или последнего наблюдения развился у 42 больных. 5-летний кумулятивный риск рака ипсилатеральной молочной железы составил 4,1 % (95% ДИ 2,7–5,5 %), 10-летний — 6,2 % (95% ДИ 4,0–8,4 %). Вид хирургического вмешательства по поводу первого рака (органосохраняющая операция vs мастэктомия) невозможно было учесть, т. к. эти сведения в большинстве случаев отсутствовали. Однако риск рака ипсилатеральной молочной железы оказался существенно ниже, чем соответствующий 5- (8,4 %; 95% ДИ 6,2–10,6 %) и 10-летний (16,6 %; 95% ДИ 13,3–19,9 %) кумулятивный риск рака второй молочной железы. Статистически значимые различия риска ипсилатеральной молочной железы между семьями — носительницами мутаций *BRCA1* или *BRCA2* отсутствовали ($p = 0,357$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование было нацелено на определение риска рака второй молочной железы у членов *BRCA1*- и *BRCA2*-позитивных семей. Расчетные значения этого риска оказались меньше, чем опубликованные ранее. Мы исключали первоначальных больных из анализа, т. к. они были отобраны по возникновению заболевания в раннем возрасте или двустороннему поражению молочных желез и их включение могло бы привести к серьезной систематической ошибке при оценке риска рака второй молочной железы. Среди родственниц 10-летний кумулятивный риск рака второй молочной железы у носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* составил 16,6 % (95% ДИ 13,3–19,9 %). Metcalfe et al.⁵ сообщают о более высоком 10-летнем риске рака второй молочной железы — 29,5 % (95% ДИ 20,6–38,3 %) — у носительниц мутаций в когорте из 491 женщины. 10-летний риск рака второй молочной железы, рассчитанный Pierce et al.,⁴ находился примерно в том же диапазоне — 26 % (95% ДИ 22–30 %) — в когорте из 71 носительницы мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Хотя в большинстве исследований анализирова-

Таблица 2. Кумулятивный риск и 95% ДИ для рака второй молочной железы в зависимости от возраста на момент диагноза первого РМЖ у родственниц и первоначальных больных

Время наблюдения после диагноза 1-го РМЖ в зависимости от возраста	Риск по группам мутировавшего гена					
	<i>BRCA1</i> (n = 675)		<i>BRCA2</i> (n = 367)		Всего (N = 1042)	
	Кумулятивный риск	95% ДИ	Кумулятивный риск	95% ДИ	Кумулятивный риск	95% ДИ
Возраст на момент диагноза первого рака молочной железы, лет						
< 40		n = 282		n = 97		n = 379
5 лет	14,2	9,1–19,3	3,8	0,0–8,9	11,7	7,6–15,8
10 лет	30,7	22,7–38,7	20,7	6,4–35,0	28,3	21,2–35,4
15 лет	42,6	32,4–52,8	20,7	6,4–35,0	37,8	29,0–46,6
25 лет	62,9	50,4–75,4	63,0	32,8–93,2	62,5	50,5–74,5
40–50		n = 216		n = 122		n = 338
5 лет	7,3	3,0–11,6	7,9	2,2–13,6	7,5	4,2–10,8
10 лет	10,6	5,1–16,1	12,8	5,2–20,4	11,5	7,0–16,0
15 лет	17,7	9,3–26,1	18,9	8,1–29,7	18,2	11,5–24,9
25 лет	43,7	24,9–62,5	48,8	22,7–74,9	45,4	30,1–60,7
> 50		n = 177		n = 148		n = 325
5 лет	7,9	2,8–13,0	3,1	0,0–6,6	5,5	2,4–8,6
10 лет	7,9	2,8–13,0	9,2	1,8–16,6	8,4	4,1–12,7
15 лет	13,4	4,6–22,2	16,7	1,0–32,4	14,5	6,5–22,5
25 лет	19,6	5,3–33,9	16,7	1,0–32,4	19,5	7,3–31,7
Всего						
5 лет	10,3	7,4–13,2	4,9	2,2–7,6	8,4	6,2–10,6
10 лет	18,5	14,2–22,8	13,2	7,9–18,5	16,6	13,3–19,9
15 лет	27,3	21,4–33,2	17,7	10,4–25,0	24,0	19,5–28,5
25 лет	48,1	38,3–57,9	47,1	28,9–65,3	47,4	38,8–56,0

Сокращения: РМЖ — рак молочной железы.

ли только первоначальных больных, Metcalfe et al.⁵ включили и больных членов семей.^{3,4} Однако на членов семей приходилось только 154 из 491 случая, что, возможно, объясняет сходство полученных результатов. Поскольку средний возраст на момент диагноза первого рака молочной железы оказался сходным у нас (43,4 года) и в когорте Metcalfe (42,1 года), возрастное распределение не объясняет выявленное различие. Только Pierce et al.⁴ сообщили о времени наблюдения 15 лет, за который они установили риск рака второй молочной железы 39 % (95% ДИ 31–47 %), в отличие от только лишь 24 % (95% ДИ 19,5–28,5 %) в нашей когорте. Наш период наблюдения составлял 25 лет, за который риск рака второй молочной железы достиг 47,4 % (95% ДИ 38,8–56,0 %). Хотя при увеличении периода наблюдения возрастает неточность оценки риска в разные сроки, наши данные указывают, что риск рака второй молочной железы остается значимым даже через длительное время после диагноза первого рака.

Насколько нам известно, наше исследование — первое, в котором установлено, что риск рака второй молочной железы у больных из семей с мутацией *BRCA1* статистически значимо выше, чем в семьях с мутацией *BRCA2*. Такое предположение уже выдвигали Metcalfe et al.,⁵ которые сообщали о более высоком риске у носительниц мутаций *BRCA1* по сравнению с носительницами мутаций *BRCA2*, хотя статистической значимости это различие не достигало. По их оценке, кумулятивный 10-летний риск рака второй молочной железы составил 32 % у носительниц мутаций *BRCA1* и 23,5 % у носительниц мутаций *BRCA2* в когорте из 491 больной. В других исследованиях различий не выявлено, возможно, из-за малого размера выборки.^{3,11}

Важная находка нашего исследования — более низкий риск рака второй молочной железы у больных более старшего возраста на момент диагноза первого рака из *BRCA1*-позитивных семей. Среди женщин, у которых первый рак выявлен позже 40 лет, риск оказался ниже, чем приведенный

в отчетах по другим исследованиям, но был высоким у женщин моложе 40 лет на момент диагноза первого рака. Нам не удалось обнаружить аналогичную зависимость среди членов семей с мутациями *BRCA2* из-за меньшего размера выборки, хотя некоторый тренд все же наблюдался (см. рис. 2, B). С нашими результатами согласуются данные Verhoog et al.⁹ о статистически значимо меньшем риске рака второй молочной железы у 40 носительниц мутации *BRCA1*, у которых первый рак выявлен в возрасте 50 лет и старше, по сравнению со 124 больными, у которых первый рак обнаружили в возрасте до 50 лет. Хотя Robson et al.¹² в небольшой когорте из 62 носительниц мутации *BRCA1* и 25 носительниц мутации *BRCA2* зависимости от возраста не наблюдали, Metcalfe et al.⁵ описали тренд в сторону меньшего риска рака второй молочной железы у 336 носительниц мутаций *BRCA*, у которых первый рак был выявлен после 50 лет. Из-за относительно небольшого размера подгрупп стратификацию по типу измененного гена не проводили. Можно предположить, что зависимость между риском рака второй молочной железы и возрастом на момент диагноза первого рака искусственна из-за различий в распределении случаев цензурирования в трех возрастных категориях. Однако мы не нашли данных за то, что цензурирование привело к ошибке. Кроме того, у больных, у которых первый рак обнаружен в более молодом возрасте, риск оказался выше. Таким образом, вполне вероятно, что и рак второй молочной железы в этой группе тоже развивается раньше.

Риск рака ипсилатеральной молочной железы в нашем исследовании оказался низким. В двух других исследованиях типа «случай-контроль» обнаружен статистически значимо более высокий риск рака ипсилатеральной молочной железы у носительниц мутаций *BRCA1/2*, чем в контрольной группе спорадических случаев.^{13,14} Однако оба исследования включали меньше 30 носительниц мутаций. С нашими результатами согласуются данные Robson et al.,³ не обнаруживших высокий риск рака ипсилатеральной молочной же-

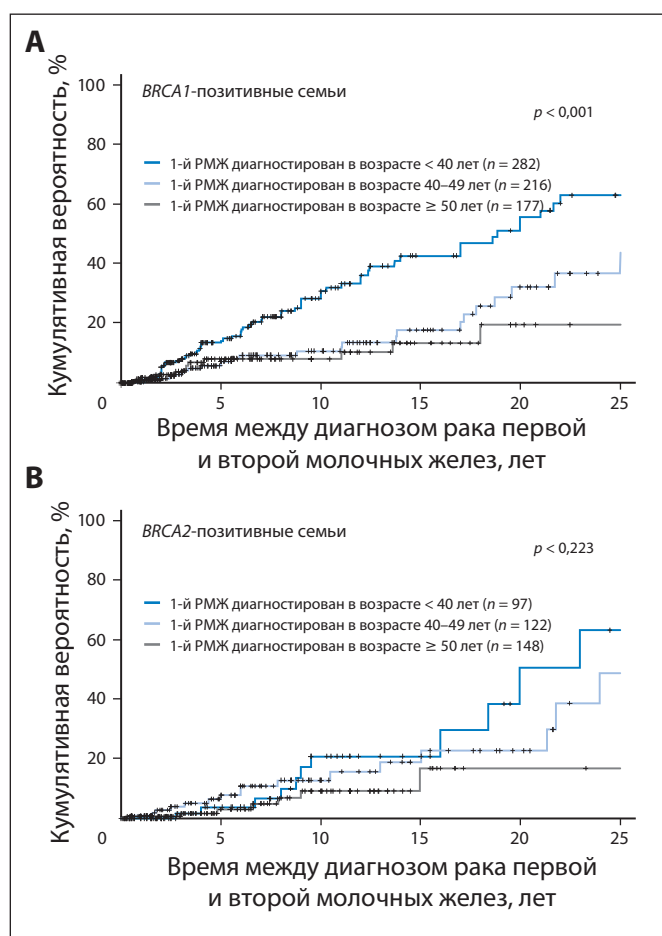


Рис. 3. Кумулятивный риск рака второй молочной железы у членов (А) *BRCA1*-позитивных и (В) *BRCA2*-позитивных семей (первоначальные больные исключены), стратифицированных по возрасту на момент диагноза первого рака. РМЖ — рак молочной железы

лезы у 87 носительниц мутаций *BRCA1/2* при сравнении со спорадическими случаями. Эти авторы привели данные в пользу защитного эффекта адъювантной лучевой терапии. К аналогичным выводам пришли Metcalfe et al.,⁵ которые выявили статистически значимое снижение риска рака ипсилатеральной молочной железы у больных после лучевой терапии по сравнению с теми, у кого лучевая терапия не проводилась. Мы провели цензурирование по раку ипсилатеральной молочной железы, чтобы учесть вероятность того, что адъювантное лечение, особенно терапия антагонистами гормонов, может влиять на риск рака второй молочной железы благодаря уничтожению раннего рака или предупреждению развития опухоли во второй молочной железе. Следует учесть, что Metcalfe et al.⁵ привели данные о снижении риска рака второй молочной железы после овариэктомии и применения тамоксифена; при этом овариэктомия оказалась статистически значимым фактором при одно- и многофакторном анализе, а применение тамоксифена — только в однофакторном.

В нашем исследовании есть и ряд недостатков. Во-первых, мы не можем исключить, что в анализ, возможно, следует включать только фенотипы, т. к. только 17 % родственниц оказались носительницами подтвержденных мутаций, а других родственниц не проверяли. Больные более старшего возраста на момент диагноза первого рака с большей вероятностью относились к спорадическим случаям, чем более молодые пациентки. Поскольку в спорадических случаях риск рака второй молочной железы ниже, различия в доле спорадических случаев в разных возрастных категориях могут отчасти объяснять выявленную зависимость ри-

ска от возраста. Однако доля случаев выявления рака после 60 лет составляла всего 4,4 %, что предполагает малозначимое влияние этого фактора. Кроме того, мутацию исключили только у 4,5 % обследованных родственниц. Эти данные согласуются с находками Meijers-Heijboer et al.,¹⁵ у которых расчетная частота фенотипов составляла 5–6 %, что не должно ставить под сомнение наши результаты. Во-вторых, чтобы избежать систематической ошибки, связанной с выживаемостью (survivorship bias), мы исключили первоначальных больных и учли только больных родственниц, включая умерших. В пользу такого подхода свидетельствуют данные Brekelmans et al.^{11,16} и Tilanus-Linthorst et al.,¹⁷ которые убедительно доказывают, что включение первоначальных больных, у которых генетический анализ проведен позднее чем через 2 года после выявления первого рака молочной железы, ведет к статистически значимой ошибке в оценке продолжительности жизни в *BRCA1/2*-позитивных и *BRCA1/2*-негативных семьях из группы высокого риска. В-третьих, наш анализ — ретроспективный, поэтому он нуждается в подтверждении проспективными данными. В настоящее время наш консорциум проводит проспективное эпидемиологическое исследование рака молочной железы, и оно будет использовано для валидации. Поскольку наше исследование было ретроспективным, найти истории болезни удалось только в 45 % случаев. Возможно, из-за этой неполноты данных пропущены случаи рака второй молочной железы у родственниц.

В заключение отметим, что больные из семей с высоким риском все чаще обращаются за генетическим консультированием и анализом до или во время выявления рака молочной железы, чтобы выбрать один из предлагаемых методов лечения. Такая тенденция усиливается расширением выбора схем неoadъювантной терапии, что дает дополнительное время на генетический анализ, а также проведением программ активного наблюдения, которое обеспечивает раннюю диагностику и благоприятный прогноз. Таким образом, для оценки риска рака второй молочной железы требуются более достоверные методы, что поможет больным принимать индивидуальные и более осознанные решения об объеме хирургического вмешательства. Наш расчетный абсолютный риск существенно ниже, чем приведенный в литературе ранее, что может быть особенно важным для женщин, которые стоят перед выбором, соглашаться на профилактическую вторую мастэктомию на момент диагноза рака молочной железы или нет.

В нашем ретроспективном исследовании риск рассчитан по самой большой когорте, изученной на сегодняшний день. Поскольку данных проспективных исследований нет, мы полагаем, что расчетные показатели примерно соответствуют истинному риску рака второй молочной железы за 20-летний период наблюдения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Monika K. Graeser, Christoph Engel, Rita Schmutzler

Предоставление материалов исследования или больных: Rita K. Schmutzler

Сбор и обработка данных: Christoph Engel

Анализ и интерпретация данных: Christoph Engel, Markus Loeffler

Подготовка рукописи: Monika K. Graeser, Christoph Engel, Rita Schmutzler

Окончательное одобрение рукописи: Monika K. Graeser, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ul-

rich Bick, Karin Kast, Ursula G. Froster, Bettina Schlehe, Astrid Bechtold, Norbert Arnold, Sabine Preisler-Adams, Carolin Nestle-Kraemling, Mohammad Zaino, Marion Kiechle, Alfons Meindl, Dominic Varga, Rita K. Schmutzler

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families: The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676-689, 1998
2. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130, 2003
3. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al: A combined analysis of outcome following breast cancer: Differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 6:R8-R17, 2004
4. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al: Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2437-2443, 2006
5. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al: Contra-lateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 22:2328-2335, 2004
6. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al: Predictors of contra-lateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 26:1093-1097, 2008
7. King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302:643-646, 2003
8. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, et al: Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 82:937-948, 2008
9. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al: Contra-lateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 83:384-386, 2000
10. Meindl A: Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 97:472-480, 2002
11. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, et al: Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 43:867-876, 2007
12. Robson M, Svahn T, McCormick B, et al: Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A clinic-based series. *Cancer* 103:44-51, 2005
13. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al: Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359:1471-1477, 2002
14. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, et al: Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 40:1150-1158, 2004
15. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, et al: Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 21:1675-1681, 2003
16. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al: Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol* 17:391-400, 2006
17. Tilanus-Linthorst MM, Bartels KC, Alves C, et al: Selection bias influences reported contra-lateral breast cancer incidence and survival in high risk non-BRCA1/2 patients. *Breast Cancer Res Treat* 95:117-123, 2006

Бевацизумаб в монорежиме или в комбинации с иринотеканом при рецидивах глиобластомы

Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Martin K. Nicholas, Randy Jensen, James Vredenburgh, Jane Huang, Maoxia Zheng, Timothy Cloughesy

Brain Tumor Center, Duke University, Durham, NC; Department of Neurosurgery, University of California, San Francisco, San Francisco; Genetech Inc, South San Francisco; and Department of Neurology, University of California, Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, CA; Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Center for Neuro-Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Hermelin Brain Tumor Center, Henry Ford Hospital, Detroit, MI; Department of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, VA; Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; Department of Neuro-Oncology, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Division of Neurology, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL; Department of Neurology, University of Chicago, Chicago, IL; and University of Utah Hospital, Salt Lake City, UT.

Получено 8 сентября 2008 г.; одобрено 19 марта 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 31 августа 2009 г. на сайте: www.jco.org.

H.S.F. и Т.С. внесли одинаковый вклад в сбор и интерпретацию данных, а также в подготовку рукописи.

Помощь в подготовке рукописи оказана Genetech Inc.

Частично доложено на 12-й ежегодной встрече Society for Neuro-Oncology 15–18 ноября 2007 г. (Даллас, США), а также 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 Henry S. Friedman, MD, Duke University Medical Center, 047 Baker House, Trent Dr, DUMC Box 3624, Durham, NC 27710; e-mail: fried003@mc.duke.edu.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2728-4733/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721

РЕФЕРАТ

Цель

Мы изучили эффективность бевацизумаба в монорежиме и в комбинации с иринотеканом у больных с рецидивирующей глиобластомой в рамках несравнительного многоцентрового открытого исследования II фазы.

Характеристика больных и методы исследования

В исследовании приняло участие 167 больных, которых рандомизировали на две группы. В первой группе больные получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг, во второй — такую же дозу бевацизумаба в комбинации с иринотеканом в дозе 340 либо 125 мг/м² (в зависимости от того, принимали ли пациенты параллельно противоэпилептические средства, индуцирующие ферменты печени, или нет) 1 раз в 2 нед. Основными оцениваемыми показателями были 6-месячная выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов на лечение. Эти показатели оценивали независимые радиологи. Дополнительные оцениваемые показатели включали безопасность и общую продолжительность жизни.

Результаты

6-месячная выживаемость без прогрессирования в группе монотерапии бевацизумабом и в группе лечения бевацизумабом и иринотеканом составила 42,6 и 50,3 % соответственно; частота объективных ответов на лечение — 28,2 vs 37,8 %, а медиана общей продолжительности жизни — 9,2 vs 8,7 мес. Среди пациентов, исходно принимавших кортикостероиды, отмечена тенденция к стабилизации или снижению их дозы. Среди больных, получавших бевацизумаб в монорежиме и в комбинации с иринотеканом, нежелательные явления III и IV степени наблюдались в 46,4 и 65,8 % случаев соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе монотерапии бевацизумабом были артериальная гипертензия (8,3 %) и судороги (6 %), а в группе полихимиотерапии — судороги (13,9 %), нейтропения (8,9 %) и слабость (8,9 %). Внутрочерепное кровотечение отмечено у 2 (2,4 %) больных в группе монотерапии бевацизумабом (I степень) и у 3 (3,4 %) пациентов в группе полихимиотерапии (I, II и IV степень соответственно).

Заключение

Бевацизумаб в монорежиме и в комбинации с иринотеканом хорошо переносится и дает эффект при рецидивирующих глиобластомах.

J Clin Oncol 27:4733-4740. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома представляет собой наиболее агрессивную первичную злокачественную опухоль головного мозга у взрослых, которая практически во всех случаях приводит к летальному исходу. Стандартное лечение впервые диагностированной глиобластомы включает циторедуктивную операцию с последующей химиолучевой терапией с включением темозоломида (ТМЗ) и, далее, поддерживающее лечение ТМЗ.¹ Возможности лечения рецидивов заболевания ограничены. Системная химиотерапия прокарбазином и производными нитрозомочевины характеризуется умеренной эффективностью, однако ее оценивали до рутинного применения ТМЗ в первой линии терапии. Отдельным больным в качестве операции «спасения» была

показана резекция опухоли с оставлением в образованной полости пролиферосана 20 (имплант, выделяющий кармустин). При рецидивах глиобластомы часто используется монотерапия иринотеканом (СРТ-11; Камптозар; Pfizer, США) — ингибитором топоизомеразы I, хотя частота противоопухолевого ответа при этом не превышает 15 %.²⁻⁵ Несмотря на лечение, 6-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП) при рецидивирующих и прогрессирующих глиобластомах составляет 9–21 %, частота объективного ответа — менее 10 %, а медиана общей продолжительности жизни (ОПЖ) — 30 нед. и менее.²⁻⁸ Таким образом, рецидивирующая глиобластома продолжает оставаться серьезной нерешенной проблемой, поэтому необходима разработка новых и эффективных методов лечения.

Значительный прогресс достигнут в изучении молекулярных характеристик глиобластомы и возможности использования таргетных препаратов. Уже давно показано, что глиома IV степени злокачественности характеризуется обширным некрозом опухолевой ткани, интенсивной пролиферацией сосудов и высокой экспрессией факторов ангиогенеза, наибольшее значение из которых имеет сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF). VEGF — ключевой регулятор ангиогенеза. Этот фактор участвует в патологическом ангиогенезе, связанном с опухолевым ростом.⁹ VEGF в большом количестве выделяется клетками глиобластомы, и его гиперэкспрессия коррелирует с более высокой злокачественностью и худшим прогнозом.¹⁰⁻¹² Экспрессия VEGF стимулируется гипоксией, поэтому он преимущественно обнаруживается в участках глиобластомы, граничащих с зонами некроза.¹³⁻¹⁵

Бевацизумаб (БВ; Авастин; Genentech, США) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые ингибируют VEGF. БВ — первый антиангиогенный препарат, который одобрен для применения у больных со злокачественными новообразованиями. По результатам исследования III фазы, применение БВ в комбинации с химио- или биотерапией сопровождалось увеличением ОПЖ при метастатическом колоректальном раке¹⁶ и немелкоклеточном раке легкого,¹⁷ увеличением ВБП при метастатическом раке молочной железы¹⁸ и раке почки¹⁹ по сравнению с плацебо или цитостатиками. В одноцентровом исследовании II фазы у больных с рецидивирующей глиобластомой комбинация БВ + СРТ-11 обеспечила 6-месячную ВБП, равную 46 %, и частоту объективного ответа 57 %.²⁰ Нашей задачей было подтвердить эти результаты в многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы, а также оценить безопасность и эффективность БВ в монорежиме и в комбинации с СРТ-11 у больных с первым или вторым рецидивом глиобластомы на фоне терапии ТМЗ.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Критерии включения состояли в следующем: гистологически подтвержденный диагноз глиобластомы; первый или второй рецидив опухоли; прогрессирование по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной не более чем за 14 дней до начала применения исследуемого препарата. Обязательным условием было измерение опухоли в двух проекциях на изображениях с контрастным усилением. Ранее больные получали стандартную лучевую терапию и ТМЗ. Ключевыми критериями включения были: общее состояние по шкале Карновского (KPS) ≥ 70 %; ожидаемая продолжительность жизни более 12 нед.; адекватная функция костного мозга (т. е. число тромбоцитов 100 000/мкл и более, абсолютное число нейтрофилов 1500/мкл и более), печени и почек. Больные, которые принимали кортикостероиды, должны были их получать в стабильной или снижающейся дозе в течение 5 дней и менее до проведения исходной МРТ. Допускалось применение системных антикоагулянтов — низкомолекулярного гепарина или варфарина.

Критериями исключения были предшествующее использование пролиферосана 20, СРТ-11 или ингибиторов VEGF; признаки недавних внутричерепных кровоизлияний по МРТ; геморрагические диатезы или коагулопатии в анамнезе; клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания; артериальные тромбоэмболии в течение 6 мес. до начала лечения в рамках исследования; неконтролируемая артериальная гипертензия.

Дизайн исследования

Больных, соответствовавших критериям включения, рандомизировали для получения БВ или БВ + СРТ-11. Участников исследования стратифицировали по KPS (70–80 vs 90–100 %) и числу рецидивов (первый vs второй) (рис. 1). Все больные получали БВ в дозе 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Больные из группы БВ + СРТ-11 получали СРТ-11 в дозе 300 мг/м² (при назначении про-



Рис. 1. Дизайн исследования. Больных с рецидивирующей глиобластомой рандомизировали для получения БВ или БВ + СРТ-11. Больных разделяли на группы в соответствии с KPS (70–80 vs 90–100 %) и в зависимости от числа рецидивов (первый или второй). Больные из группы БВ, у которых выявляли прогрессирование заболевания, могли получать СРТ-11 в комбинации с БВ в рамках необязательной фазы исследования, в которую включали пациентов после прогрессирования, в течение оставшего времени в рамках периода лечения длительностью 104 нед.

тивоэпилептических препаратов, индуцирующих ферменты печени [ППИФП]) или 125 мг/м² (если больные не получали таких препаратов) внутривенно в течение 90 мин 1 раз в 2 нед. Длительность цикла химиотерапии составляла 6 нед.

Снижение дозы БВ не допускалось. При выраженных нежелательных явлениях (НЯ) его введение откладывали, а затем терапию возобновляли в той же дозе. При возникновении у больного, получавшего БВ + СРТ-11, НЯ III–IV степени применение всех препаратов приостанавливали до разрешения побочных эффектов до I степени и ниже, а дозу СРТ-11 снижали на 25 %. Если такие НЯ не возобновлялись, препарат продолжали применять в более низкой дозе в течение всего последующего периода лечения. При возникновении НЯ III–IV степени при использовании сниженной дозы СРТ-11 дозу уменьшали еще на 25 %. Дальнейшее снижение дозы не допускалось. Максимально допустимый перерыв в лечении составлял 30 дней.

Больные из обеих групп получали лечение в течение 104 нед. либо до прогрессирования заболевания, либо отмены исследуемой терапии (запланированный период лечения). При возникновении на фоне терапии БВ прогрессирования заболевания пациента могли включить в следующую фазу исследования, в которой БВ назначался в комбинации с СРТ-11. Больным с повторным прогрессированием заболевания или некупирующимися НЯ исследуемое лечение отменяли, однако наблюдение продолжали для определения продолжительности жизни. Больные из группы БВ + СРТ-11, у которых развивались некупирующиеся НЯ, могли прекратить прием препарата, с которым связаны токсические явления, и продолжить получать второй препарат до окончания запланированного периода лечения (104 нед). У пациентов из группы БВ + СРТ-11, у которых в любой момент времени возникали клинические или радиологические признаки прогрессирования, отменяли исследуемое лечение и наблюдали за ними для определения продолжительности жизни. Протокол исследования утвержден этическими комитетами

участвующих центров. До включения в исследование все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Эффективность

Основные оцениваемые показатели включали 6-месячную ВБП и частоту объективного ответа. 6-месячную ВБП определяли как процент выживших больных без прогрессирования через 24 нед. Объективным ответом считали полную или частичную регрессию опухолевых очагов по результатам двух последовательных МРТ с интервалом 4 нед. и более. Дополнительные оцениваемые показатели включали ОПЖ, ВБП и длительность ответа на лечение. Больных, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по последней дате, на которую было известно, что они живы.

Безопасность

НЯ классифицировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, версия 3.0.²¹ В понятие НЯ включали отклонения лабораторных показателей от общепринятых нормальных значений.

Обследование

До начала каждого цикла химиотерапии всем пациентам выполняли физикальное, лабораторное исследование и МРТ. Прогрессирование и объективный ответ оценивали по критериям ВОЗ²² в независимом радиологическом отделении, в которое не предоставляли информацию о больных, за исключением дозы кортикостероидов.²³ Полная регрессия новообразования диагностировалась, если данные соответствовали МРТ-критериям полной регрессии и при этом пациент на момент проведения МРТ не принимал кортикостероиды в дозах, превышающих физиологические (т. е. эквивалентно 20 мг/сут гидрокортизона). Что касается частичной регрессии, то помимо соответствия картины МРТ-критериям доза кортикостероидов в момент проведения МРТ не должна была превышать ту, которую больной получал в течение первых 6 нед. терапии в рамках исследования. При определении стабилизации или прогрессировании заболевания доза кортикостероидов не учитывалась. Полную или частичную регрессию подтверждали по результатам повторных МРТ, которые выполняли через 4 нед. после выявленного ответа на лечение. Измеряли только очаги, накапливающие контраст. Очаги, которые не захватывали контраст, считали нецелевыми. При оценке прогрессирования учитывали очаги как накапливающие, так и не накапливающие контраст. Любые новые очаги, видимые на T2-взвешенных изображениях без контрастного усиления или на изображениях с подавлением сигнала от жидкости и соответствующие критериям опухоли, рассматривались как прогрессирование заболевания. При качественной оценке интенсивности накопления контрастного препарата указанные очаги не учитывали. При отсутствии результатов МРТ прогрессирование диагностировали по клинической картине. Наблюдение за всеми больными продолжали до окончания исследования, выбывания из-под наблюдения, окончания исследуемой терапии или смерти.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен, когда срок наблюдения за рандомизированными пациентами достиг минимум 6 мес. Эффективность анализировали в популяции «intent-to-treat», куда вошли все рандомизированные пациенты. Основные анализы эффективности, которые включали оценку 6-месячной ВБП и частоты объективного ответа, проводили с использованием двустороннего уровня значимости 0,025 с целью учета общих ошибок первого рода при уровне значимости не более 0,05 для каждой группы лечения. Точные значения 97,5%-го доверительного интервала (ДИ) для объективного ответа рассчитывали с помощью метода Blyth—Still—Casella.²⁴ Для оценки 6-месячной ВБП, медианы ВБП и медианы длительности объективного ответа использовали методы Каплана—Мейера;²⁵ соответствующие ДИ (97,5%-й — для 6-месячной ВБП и 95%-й — для медианы ВБП и медианы объективного ответа) рассчитывали с помощью формулы Гринвуда.²⁶ Данные больных, у которых до прогрессирования глиобластомы была начата альтернативная противоопухолевая терапия, цензурировали на момент последней оценки опухоли, проведенной перед началом альтернативной терапии. Данные больных, у которых наступили прогрессирование или летальный исход более чем через 42 дня после получения последней дозы ис-

Показатель	Доля больных, %	
	БВ (n = 85)	БВ + СРТ-11 (n = 82)
Возраст, лет		
Медиана	54	57
Диапазон	23–78	23–79
Пол		
Мужчины	68,2	69,5
Женщины	31,8	30,5
Этническая принадлежность		
Белые	90,6	89,0
Чернокожие	3,5	2,4
Жители Азии/Тихоокеанских островов	2,4	0,0
Латиноамериканцы	3,5	6,1
Другая	0,0	2,4
Предшествующий диагноз		
Глиобластома	91,8	92,7
Другая опухоль ^a	8,2	7,3
Рецидив		
Первый	81,2	80,5
Второй	18,8	19,5
KPS		
90–100	44,7	37,8
70–80	55,3	62,2
Исходная операция		
Субтотальная резекция	49,4	53,7
Тотальная резекция	42,4	37,8
Биопсия	8,2	8,5
Исходное применение лекарственных препаратов		
ППИФП	21,2	36,6
Кортикостероиды	50,6	52,4
Антикоагулянты	10,6	12,2
Медиана до начала исследуемого лечения, нед.		
После последнего облучения ^b	27,0	28,7
После последней операции ^b	32,2	34,4
Набор		
≤ 3 мес. (13 нед.) после последнего облучения ^b	8,3	12,7
≤ 3 мес. (13 нед.) после последней операции ^b	20,2	10,1

^a Анапластическая астроцитомы или другая опухоль с прогрессией до глиобластомы IV степени злокачественности.
^b Больные, получившие лечение: БВ, n = 82; БВ + СРТ-11, n = 79.

следуемого препарата, цензурировали по дате последней оценки опухоли, проведенной до получения последней дозы исследуемого препарата, плюс 42 дня.

Согласно ранее выполненным исследованиям,^{2,7} 6-месячная ВБП при проведении терапии «спасения» или монотерапии СРТ-11 была принята равной 15 %, а частота объективного ответа — 5 % при использовании терапии «спасения» и 10 % при назначении СРТ-11 в монорежиме. Выборка, включающая около 80 больных на каждую группу лечения, обеспечивает приблизительно 80%-ю статистическую мощность для выявления улучшения 6-месячной ВБП ≥ 13 % и 90%-ю мощность или выше для выявления улучшения в частоте объективного ответа 13 % и более при использовании двустороннего уровня значимости 0,025. Сравнение 6-месячной ВБП и частоты объективного ответа между группами лечения не проводили.

Безопасность оценивали с использованием методов описательной статистики. В эти анализы включали рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение анализа данных было запланировано по прошествии 6 мес. от рандомизации всех включенных пациентов. В анализы эффективности и безопасности включили все данные, полученные до 15 сентября 2007 г. Последующее наблюдение позволило получить дополнительную информацию по выживаемости в течение 2 мес. Таким образом,

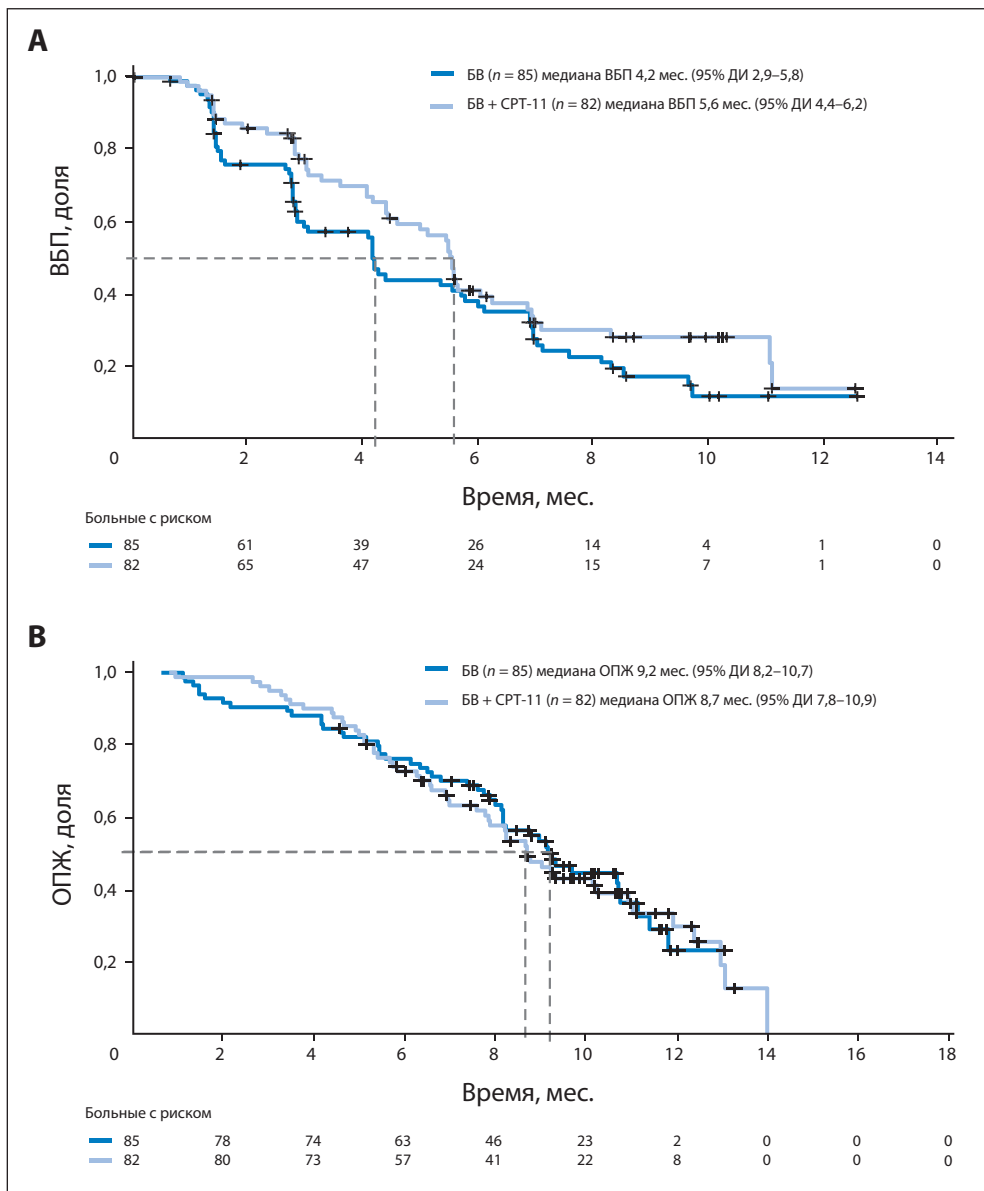


Рис. 2. Анализ выживаемости. (А) ВБП и (В) ОПЖ у всех рандомизированных больных анализировали с помощью методов Каплана—Мейера. В анализ ВБП включали данные, полученные до 15 сентября 2007 г. В анализ ОПЖ включали данные, полученные до 15 ноября 2007 г.

анализ объективного ответа и анализ безопасности с оценкой летальных исходов включали все данные, полученные до 15 ноября 2007 г.

Исходные характеристики больных

В период с июня 2006 г. по февраль 2007 г. 167 больных были рандомизированы на две группы, в одной из которых проводили лечение БВ ($n = 85$), в другой — БВ + СРТ-11 ($n = 82$) (табл. 1). У 154 (92,2 %) рандомизированных пациентов исходно была диагностирована глиобластома. У остальных больных исходно диагностированы анапластическая астроцитома или прочие глиомы низкой степени злокачественности, которые при рецидиве малигнизировались, что было подтверждено гистологически на момент включения в исследование. Диагноз глиобластомы, поставленный при гистологическом исследовании препаратов в местном онкологическом учреждении, подтверждали при централизованном пересмотре во всех случаях, кроме двух. У одного из этих больных при централизованном пересмотре заболевание интерпретировано как анапластическая астроцитома, а у другого материал для гистологического исследования отсутствовал. У 32 (19,2 %) больных имел место второй рецидив глиобластомы. 18 (21,2 %) больных в группе БВ и 30 (36,6 %) больных в группе БВ + СРТ-11 получали ППИФП. Доля пациентов, которые исходно получали кортикостероиды, в обеих группах была очень близкой (БВ —

50,6 %; БВ + СРТ-11 — 52,4 %). Медиана времени от постановки первичного диагноза до рандомизации в группе БВ составила 8,6 мес., в группе БВ + СРТ-11 — 9,8 мес.

Лечение

Один больной из группы БВ и трое из группы БВ + СРТ-11 не получили лечение в связи с прогрессированием опухоли, которое произошло после рандомизации, но до получения первой дозы исследуемого препарата. Медиана числа доз БВ в группе монотерапии этим препаратом была равна 9, а в группе БВ + СРТ-11 — 12. Значение медианы для числа доз СРТ-11 в группе БВ + СРТ-11 составило 11. Из группы БВ 44 (51,8 %) пациента после прогрессирования включены в следующую фазу исследования. Этим больным к схеме терапии добавили СРТ-11.

Эффективность

Расчетная 6-месячная ВБП составила 42,6 % (97,5 % ДИ 29,6–55,5 %) в группе БВ и 50,3 % (97,5 % ДИ 36,8–63,9 %) в группе БВ + СРТ-11 (рис. 2), превысив на 15 % ожидаемые показатели для химиотерапии «спасения» и монотерапии СРТ-11 ($p < 0,0001$). Значение 6-месячной ВБП при первом и втором рецидивах в группе БВ составило 46,4 и 27,8 % соответственно, а в группе БВ + СРТ-11 — 49 и 57,1 %. Не зафиксировано случаев, когда прогрессирование обнаруживали по клиническим признакам, т. к. не было данных МРТ.

Таблица 2. Частота ответа на лечение

Ответ	БВ (n = 85)		БВ + СРТ-11 (n = 82)	
	абс.	%	абс.	%
Объективный ответ	24	28,2	31	37,8
97,5% ДИ	18,5–40,3		26,5–50,8	
Полная регрессия	1	1,2	2	2,4
Частичная регрессия	23	27,1	29	35,4

В группе БВ объективный ответ зарегистрирован у 24 больных (28,2 %; 97,5% ДИ 18,5–40,3 %), в группе БВ + СРТ-11 — у 31 больного (37,8 %; 97,5% ДИ 26,5–50,8 %) (табл. 2). Частота объективного ответа отличалась от результатов, полученных при использовании химиотерапии «спасения» в группе БВ (5 %; $p < 0,0001$) и при монотерапии СРТ-11 в группе БВ + СРТ-11 (10 %; $p < 0,0001$). Частота объективного ответа у пациентов из группы БВ с первым и вторым рецидивами составила 31,9 и 12,5 % соответственно, а в группе БВ + СРТ-11 — 39,4 и 31,3 % соответственно. У большинства больных в процессе лечения опухоль уменьшилась (рис. 3).

Медиана ВБП в группе БВ составила 4,2 мес. (95% ДИ 2,9–5,8 мес.), в группе БВ + СРТ-11 — 5,6 мес. (95% ДИ 4,4–6,2 мес.) (см. рис. 2). Медиана ВБП у больных с первым и вторым рецидивами была соответственно 4,4 vs 3,1 мес. в группе БВ и 5,5 vs 5,6 мес. в группе БВ + СРТ-11. Медиана продолжительности ответа на лечение в группе БВ составила 5,6 мес. (95% ДИ 3,0–5,8 мес.), в группе БВ + СРТ-11 — 4,3 мес. (95% ДИ 4,2 мес., верхняя граница не достигнута).

Медиана ОПЖ от рандомизации составила 9,2 мес. (95% ДИ 8,2–10,7 мес.) в группе БВ и 8,7 мес. (95% ДИ 7,8–10,9 мес.) в группе БВ + СРТ-11 (см. рис. 2). Медиана ОПЖ у больных с первым и вторым рецидивами была соответственно 9,1 vs 9,2 мес. в группе БВ и 8,7 vs 7 мес. в группе БВ + СРТ-11. На 15 ноября 2007 г. умерло 49 (57,6 %) больных, рандомизированных для получения БВ, и 53 (64,6 %) — для получения БВ + СРТ-11. Ни один из пациентов не выбыл из-под наблюдения. Для больных, исходно получавших кортикостероиды, выявлена тенденция к использованию стабильной или меньшей дозы (рис. 4).

Безопасность

В анализ безопасности вошло 163 больных (84 — из группы БВ и 79 — из группы БВ + СРТ-11), которые получали исследуемые препараты (табл. 3). В данное наблюдение включены НЯ, которые возникли в любое время после применения первой дозы препарата и в течение 30 дней

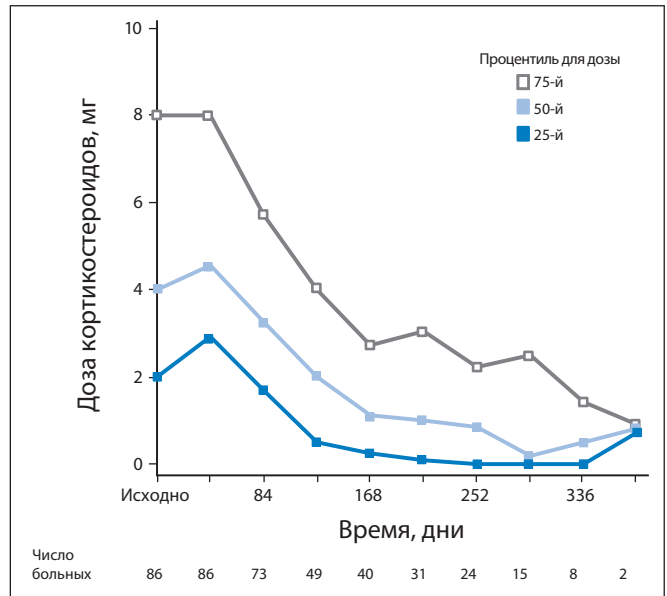


Рис. 3. Изменение дозы кортикостероидов с течением времени. В среднем длительность применения кортикостероидов у всех больных, для которых эта информация была доступна с момента включения в исследование и до прогрессирования болезни или последнего введения дозы исследуемого препарата, согласно расчетам, составила 42 дня. Для каждой временной точки показаны медиана (т. е. 50-й перцентиль), 25-й и 75-й перцентили. Число больных, включенных в анализ в каждый момент времени, указано под осью x

после введения последней дозы в рамках запланированного периода лечения. Для больных, получавших лечение после прогрессирования, учитывали только НЯ, которые развивались до добавления СРТ-11. Наиболее частые НЯ любой степени в группе БВ включали слабость (45,2 %), головную боль (36,9 %) и гипертензию (29,8 %), а в группе БВ + СРТ-11 — слабость (75,9 %), диарею (74,7 %) и тошноту (67,1 %). У 39 (46,4 %) больных из группы БВ и у 52 (65,8 %) больных из группы БВ + СРТ-11 развились НЯ III степени и выше, наиболее частыми среди которых в группе БВ были гипертензия (8,3 %) и судороги (6 %), в группе БВ + СРТ-11 — судороги (13,9 %), нейтропения (8,9 %) и слабость (8,9 %).

НЯ, связанные с применением БВ, включали артериальные тромбоземболии (III степень и выше; БВ — 2,4 %, БВ + СРТ-11 — 2,5 %), венозные тромбоземболии (БВ — 3,6 %, БВ + СРТ-11 — 8,9 %) и медленное заживление ран (III степень и выше; БВ — 2,4 %, БВ + СРТ-11 — 1,3 %). Два случая расхождения ран III или большей степени были связаны с краниотомией. В группе БВ + СРТ-11 у 2 (2,5 %) больных возникла перфорация ЖКТ III степени, у 1 (1,3 %) — тяже-

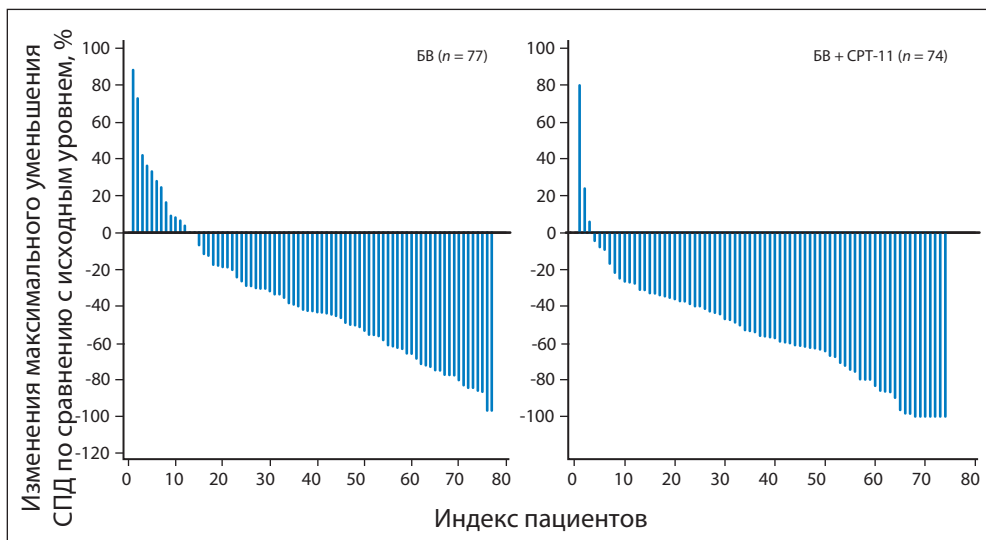


Рис. 4. Независимое отделение радиологии (НОР) определяло максимальное уменьшение суммы произведения диаметров (СПД) очагов по сравнению с исходными значениями. Максимальный процент уменьшения СПД по сравнению с исходным уровнем определяли как процент изменений СПД от исходного уровня до минимального уровня СПД по сравнению с исходным. В анализ включали больных, у которых исходно были проявления заболевания, определенные НОР, и у которых выполнена по крайней мере одна оценка опухоли после включения в исследование

Таблица 3. Нежелательные явления

НЯ	БВ (n = 84)				БВ + СРТ-11 (n = 79)			
	Все НЯ		≥ III степени		Все НЯ		≥ III степени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Любые	83	98,8	39	46,4	79	100	52	65,8
Приведшие к смерти	2	2,4			1	1,3		
Потребовавшие отмены БВ	4	4,8			14	17,7		
Потребовавшие отмены СРТ-11	НП	НП	НП	НП	14	17,7		
Тяжелые	22	26,2			34	43,0		
Отдельные								
Артериальная гипертензия	30	35,7	7	8,3	21	26,6	1	1,3
Кровотечения, общее число	23	27,4	0	0,0	32	40,5	2	2,5
Кровотечения внутричерепные	2	2,4	0	0,0	3	3,8	1	1,3
Нарушения заживления ран	5	6,0	2	2,4	2	2,5	1	1,3
Венозные тромбозы	3	3,6	3	3,6	8	10,1	7	8,9
Артериальные тромбозы	4	4,8	2	2,4	5	6,3	2	2,5
Протеинурия	4	4,8	0	0,0	2	2,5	1	1,3
Перфорация ЖКТ	0	0,0	0	0,0	2	2,5	2	2,5
ОСЗЛ	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Развившиеся у ≥ 5 % от общего числа больных ^a								
Афазия			3	3,6			6	7,6
Нарушения сознания			2	2,4			4	5,1
Судороги			5	6,0			11	13,9
Тромбоз глубоких вен			2	2,4			5	6,3
Диарея			1	1,2			4	5,1
Слабость			3	3,6			7	8,9
Артериальная гипертензия			7	8,3			1	1,3
Пневмония			1	1,2			4	5,1
Пирамидный синдром			1	1,2			4	5,1
Сонливость			1	1,2			4	5,1
Гипокалиемия			3	3,6			6	7,6
Лейкопения			0	0,0			5	6,3
Лимфопения			2	2,4			6	7,6
Нейтропения			1	1,2			7	8,9

ПРИМЕЧАНИЕ. НЯ, которые развивались во время запланированной фазы лечения, классифицировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США. У больных, которые получали лечение после прогрессирования (т. е. при добавлении СРТ-11 к БВ), учитывали только НЯ, развившиеся до начала применения СРТ-11. У больных, у которых специфические НЯ развивались повторно, осложнение учитывали однократно и присваивали ему самую высокую степень в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, которая зарегистрирована. Сокращения: НП — неприменимо; ОСЗЛ — обратимый синдром задней лейкоэнцефалопатии (т. е. возникшей в отделах головного мозга, кровоснабжаемых из вертебробазилярной системы).

^aИспользовали предпочтительные термины MedDRA.

лый, но обратимый синдром лейкоэнцефалопатии в отделах головного мозга, кровоснабжаемых из вертебробазилярной системы. У 2 (2,4 %) больных, которые получали монотерапию БВ, зарегистрированы внутричерепные кровоизлияния I степени, у 3 (3,8 %) из группы БВ + СРТ-11 — внутричерепные кровоизлияния I, II и IV степени соответственно.

Один больной, у которого возникла венозная тромбозия, одновременно получал антикоагулянты. Антикоагулянты на момент развития внутричерепных кровоизлияний получили 2 из 5 пациентов; в обоих случаях выраженность кровоизлияния соответствовала I степени.

НЯ потребовали отмены БВ у 4 (4,8 %) больных из группы БВ и у 14 (17,7 %) — из группы БВ + СРТ-11. СРТ-11 отменен у 14 (17,7 %) больных из группы БВ + СРТ-11. Два летальных исхода (2,4 %) в группе БВ были связаны с НЯ: инфекция на фоне нейтропении и тромбозия легочной артерии. В группе БВ + СРТ-11 зафиксирован один (1,3 %) летальный исход, обусловленный НЯ (судороги). У больных, включенных в анализ безопасности, основной причиной смерти стало прогрессирование глиобластомы: в группе БВ оно наступило у 44 (52,4 %) пациентов, в группе БВ + СРТ-11 — у 48 (60,8 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о значительной противоопухолевой активности БВ и его комбинации с СРТ-11 у больных с первым или вторым рецидивом гли-

областомы после ранее проведенного лечения. В течение периода лечения у большинства больных выявлено сокращение опухоли. Кроме того, зарегистрирован продолжительный объективный ответ. Более того, 6-месячная ВВП значительно превышала аналогичный показатель (15 %) для химиотерапии «спасения» и монотерапии СРТ-11.²⁻⁵ Для ОПЖ в обеих группах получены обнадеживающие результаты, которые представляют особый интерес в свете того, что критерии включения подразумевали прогрессирование заболевания после терапии ТМЗ. Кроме того, эффективность лечения оценивали с использованием строгих критериев в независимом радиологическом центре, сотрудники которого не знали о распределении пациентов по группам лечения. Наконец, у больных, которые на момент включения в исследование получали кортикостероиды, выявлена тенденция к использованию стабильных или более низких доз. Официальное сравнение средних доз кортикостероидов в разные моменты времени не проводилось в связи с изменениями объема выборки больных в течение времени. Однако у пациентов, данные для которых доступны за период до 36 нед., обнаружены сходные тенденции к использованию стабильных или более низких доз кортикостероидов.

В численном отношении значения для 6-месячной ВВП и объективный ответ были выше у больных после первого рецидива по сравнению с больными после второго рецидива болезни. Однако число пациентов в каждой группе, выделенной в зависимости от количества рецидивов, было небольшим, и при сравнении таких групп лечения в пределах

каждой из них значения ДИ перекрывались. Псевдопрогрессирование, отмечаемое у больных в течение 12 нед. после операции или лучевой терапии, может затруднить интерпретацию данных. Большинство больных были включены в данное исследование по прошествии более 12 нед. после операции или лучевой терапии. Кроме того, изученная выборка больных сравнима с популяцией из более ранних клинических исследований North American Brain Tumor Consortium,²⁷ а 6-месячная ВВП, частота объективного ответа и ОПЖ в настоящем исследовании сравнимы с аналогичными показателями в других работах. Также следует отметить, что в данном исследовании требовалось, чтобы объективный ответ был стабильным (т. е. минимум 4 нед.).

БВ хорошо переносился. Частота специфических НЯ у больных с глиобластомой была сходной с таковой в предыдущих исследованиях БВ.¹⁶⁻¹⁹ Частота некоторых НЯ, таких как инфекционные осложнения, повышалась при добавлении иринотекана; однако новых проблем, связанных с безопасностью БВ или БВ + СРТ-11, выявлено не было, а частота внутричерепных кровоизлияний была низкой.

Рандомизацию в настоящем исследовании использовали только для предотвращения систематических ошибок, связанных с распределением больных в группы лечения. Официального плана по сравнению исходов в двух лечебных группах выработано не было. Определение оптимальной схемы применения БВ при рецидивирующей глиобластоме — монотерапии, одновременного или последовательного назначения комбинации с СРТ-11 после исходного использования БВ в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами — требует дополнительных клинических исследований.

Вопрос о преимуществах БВ при глиомах с другой степенью злокачественности или в качестве схемы первой линии терапии глиобластомы требует дальнейшего изучения. В предыдущем одноцентровом исследовании показаны сходные преимущества БВ при рецидивирующей глиоме III (т. е. анапластической астроцитоме) и IV степени злокачественности.²⁸ Получены предварительные результаты по безопасности, связанные с применением БВ одновременно с лучевой терапией и ТМЗ в рамках терапии первой линии при глиобластоме.²⁹ Эти данные легли в основу исследования 0825 Radiation Therapy Oncology Group, в котором будет проводиться оценка добавления БВ к стандартной терапии у больных с впервые выявленной глиобластомой. В заключение следует отметить, что результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что БВ — активный препарат, который играет важную роль в лечении рецидивирующей глиобластомы.

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, по-

меченные 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: Jane Huang, Genentech (C); Maoxia Zheng, Genentech (C) **Консультант или советник:** Henry S. Friedman, Genentech (C); Michael D. Prados, Genentech (U); Patrick Y. Wen, Genentech (C), Schering-Plough (C); Tom Mikkelsen, Schering-Plough (C); David Schiff, Genentech (C); Lauren E. Abrey, Genentech (C); W.K. Alfred Yung, Schering-Plough (U), Novartis (U); James Vredenburgh, Genentech (C); Martin K. Nicholas, Genentech (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Henry S. Friedman, Genentech; Tom Mikkelsen, Genentech, Schering-Plough; Lauren E. Abrey, Genentech; W.K. Alfred Yung, Schering-Plough, Novartis; Timothy Cloughesy, Genentech **Средства на исследование:** Henry S. Friedman, Genentech; Michael D. Prados, Genentech; Patrick Y. Wen, Genentech; Tom Mikkelsen, Genentech; Lauren E. Abrey, Genentech, Pfizer; W.K. Alfred Yung, Genentech; Nina Paleologos, Genentech; Martin K. Nicholas, Genentech; James Vredenburgh, Genentech; Timothy Cloughesy, Genentech **Обязательство эксперта:** Michael D. Prados; Timothy Cloughesy **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, W.K. Alfred Yung, James Vredenburgh, Timothy Cloughesy

Административная поддержка: Lauren E. Abrey

Предоставление материалов исследования или больных: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Martin K. Nicholas, James Vredenburgh, Timothy Cloughesy

Сбор и обработка данных: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Randy Jensen, James Vredenburgh, Jane Huang, Timothy Cloughesy

Анализ и интерпретация данных: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, James Vredenburgh, Jane Huang, Maoxia Zheng, Timothy Cloughesy

Подготовка рукописи: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, David Schiff, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Randy Jensen, Maoxia Zheng

Окончательное одобрение рукописи: Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Nina Paleologos, Martin K. Nicholas, Randy Jensen, James Vredenburgh, Jane Huang, Maoxia Zheng, Timothy Cloughesy

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. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al: Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 17:1516-1525, 1999

3. Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, et al: Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Cancer* 97:2381-2386, 2003
4. Raymond E, Fabbro M, Boige V, et al: Multi-centre phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. *Ann Oncol* 14:603-614, 2003
5. Prados MD, Lamborn K, Yung WK, et al: A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: A North American

Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 8:189-193, 2006

6. Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, et al: The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 9:29-38, 2007

7. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al: Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17:2572-2578, 1999

8. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588-593, 2000
9. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669-676, 2003
10. Godard S, Getz G, Delorenzi M, et al: Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: A correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res* 63:6613-6625, 2003
11. Lamszus K, Ulbricht U, Matschke J, et al: Levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 in astrocytic tumors and its relation to malignancy, vascularity, and VEGF-A. *Clin Cancer Res* 9:1399-1405, 2003
12. Jain HV, Nor JE, Jackson TL: Modeling the VEGF-Bcl-2-CXCL8 pathway in intratumoral angiogenesis. *Bull Math Biol* 70:89-117, 2008
13. Johansson M, Brannstrom T, Bergenheim AT, et al: Spatial expression of VEGF-A in human glioma. *J Neurooncol* 59:1-6, 2002
14. Phillips HS, Armani MP, Stavrou D, et al: Intense focal expression of vascular endothelial growth factor mRNA in human intracranial neoplasms: Association with regions of necrosis. *Int J Oncol* 2:913-919, 1993
15. Shweiki D, Iltin A, Soffer D, et al: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359:843-845, 1992
16. 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
17. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2184-2191, 2004
18. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007
19. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349:427-434, 2003
20. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al: Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25:4722-4729, 2007
21. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13:176-181, 2003
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
23. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990
24. Cassella G: Refining binomial confidence intervals. *Can J Stat* 14:113-129, 1986
25. Meier P, Kaplan E: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
26. Greenwood M: Reports on public health and medical subjects, No. 33, Appendix 1, in *The Error of Sampling of the Survivorship Tables*. London, United Kingdom, H.M. Stationary Office, 1926
27. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al: Progression-free survival: An important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 10:162-170, 2008
28. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13:1253-1259, 2007
29. Lai A, Filka E, McGibbon B, et al: Phase II pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: Interim analysis of safety and tolerability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1372-1380, 2008



Использование мобильных телефонов и риск возникновения опухолей: метаанализ

Seung-Kwon Myung, Woong Ju, Diana D. McDonnell, Yeon Ji Lee, Gene Kazinets, Chih-Tao Cheng, Joel M. Moskowitz

Smoking Cessation Clinic, Center for Cancer Prevention and Detection; Division of Cancer Prevention, National Cancer Control Research Institute, National Cancer Center, Goyang; Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Ewha Womans University; Department of Family Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; and Center for Family and Community Health, School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, CA.

Получено 19 декабря 2008 г.; одобрено 9 июня 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 13 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от имени Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group.

Частично поддержано Centers for Disease Control and Prevention на основании Cooperative Agreement № U48/DP000033 (D.D.M., G.K., J.M.M.).

В исследовании представлено частное мнение авторов, которое может не совпадать с официальной точкой зрения Centers for Disease Control and Prevention.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Seung-Kwon Myung, MD, MS, 111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang, Gyeonggi-do, 410-769, Republic of Korea; e-mail: msk@ncc.re.kr.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2733-5565/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6366

РЕФЕРАТ

Цель

Исследования типа «случай-контроль», посвященные связи между использованием мобильного телефона и риском возникновения опухолей, дают противоречивые результаты. Мы изучали этот вопрос, используя метаанализ.

Методы

В августе 2008 г. проведен поиск в базах MEDLINE (PubMed), EMBASE и Кокрановской библиотеке. Два исследователя независимо друг от друга анализировали и отбирали статьи на основе заранее установленных критериев.

Результаты

Из 465 статей, отвечавших первоначальному критерию, в окончательный анализ вошло 23 исследования типа «случай-контроль», число участников в которых составило 37 916 (12 344 пациента, 25 572 контрольных случая). При метаанализе всех 23 исследований с использованием модели со случайными эффектами отношение шансов (ОШ) для злокачественных и доброкачественных опухолей составило 0,98 (95% ДИ 0,89–1,07) по сравнению с лицами, редко или никогда не пользовавшимися мобильным телефоном. Однако при метаанализе с помощью модели со случайными эффектами, в который вошло 8 слепых исследований, отмечена статистически значимая положительная связь (неблагоприятный эффект), а при метаанализе с использованием модели с фиксированными эффектами, в который вошло 15 исследований без применения слепого метода, обнаружена статистически значимая отрицательная связь (защитный эффект). Увеличение риска опухолей при использовании мобильного телефона в течение 10 лет и более установлено в 13 исследованиях (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,04–1,34). В дальнейшем такие же результаты наблюдали при анализе подгрупп с учетом методологического качества исследования. Применение слепого метода и методологическое качество исследования были тесно взаимосвязаны с исследовательской группой.

Заключение

По данным настоящего метаанализа исследований типа «случай-контроль» с небольшой систематической ошибкой, связь между использованием мобильного телефона и увеличением риска злокачественных опухолей возможна. Необходимы проспективные когортные исследования с высоким уровнем доказательности.

J Clin Oncol 27:5565-5572. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет использование мобильных телефонов во всем мире статистически значимо возросло. По данным International Telecommunication Union (Международный союз телекоммуникаций), в 2000 г. количество пользователей мобильных телефонов на 100 жителей составляло 12,2, а в 2007 г. эта цифра выросла до 49,5 на 100 человек.¹ С увеличением количества мобильных телефонов (сотовых и беспроводных) встал вопрос о возможных канцерогенных эффектах радиочастотных электромагнитных полей (РЭП) в диапазоне 800–2000 МГц (микроволновой спектр), излучаемых мобильными телефонами.^{2,3} Несмотря на то что, по данным некоторых исследований *in vitro*, высокоча-

стотные РЭП влияют на пролиферацию клеток и активируют транскрипцию онкогенов,⁴⁻⁶ роль их биологических эффектов и механизмов в развитии опухолей остается неясной. За последнее десятилетие в эпидемиологических исследованиях (в основном типа «случай-контроль») обнаружена зависимость между использованием мобильного телефона и развитием доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга, головы, шеи, неходжкинских лимфом и рака яичка.⁷⁻²⁸

Некоторые исследования типа «случай-контроль» подтвердили положительную связь (повышение риска) между использованием мобильных телефонов и возникновением опухолей,^{7,10-12,15-18,23,25,27} тогда как другие не нашли такой связи.^{8,9,11,13,14,19-22,24,26,28} Единственное ретроспективное групповое исследование

не выявило зависимости между развитием опухолей и кратковременным или долговременным использованием мобильным телефоном.^{29,30}

Что касается противоречивых научных данных, три метаанализа выявили отсутствие связи или незначительное увеличение риска.³¹⁻³³ Однако эти метаанализы включали только опухоли головного мозга. В настоящей работе мы исследовали связь между использованием мобильных телефонов и риском доброкачественных и злокачественных опухолей посредством метаанализа исследований типа «случай-контроль».

МЕТОДЫ

Поиск литературы

Поиск проведен в базах MEDLINE (PubMed; 1968 — август 2008 г.), EMBASE (1977 — август 2008 г.) и центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL) Кокрановской библиотеки (Cochrane Library) (1953 — август 2008 г.) по часто используемым ключевым словам, связанным с мобильными телефонами, опухолями и раком: «mobile phones», «cellular phones» или «cordless phones» и «tumors» или «cancer». Кроме того, была проанализирована библиография соответствующих статей, чтобы не пропустить дополнительных публикаций. Учитывали издания на любом языке.

Критерии отбора

Учитывали эпидемиологические исследования, отвечающие всем критериям: исследование типа «случай-контроль» (до настоящего времени нет никаких рандомизированных контролируемых исследований, а в четырех различных статьях описано одно ретроспективное групповое исследование, поэтому в свою работу мы включали только исследования типа «случай-контроль») посвящено связи между использованием мобильных, сотовых или беспроводных телефонов и развитием злокачественных или доброкачественных опухолей; приведенные результаты оценивали по скорректированному отношению шансов (ОШ) и 95%-му доверительному интервалу (ДИ), либо нескорректированному ОШ и 95% ДИ, либо значениями в клетках таблицы 2 × 2 (из которой можно вычислить ОШ). Если данные дублировались или использовались более 1 раза, то в анализ включали первое издание или более детальный отчет.

Выбор релевантных исследований

Два автора (S.-К.М. и W.J.) независимо оценивали пригодность всех исследований, найденных в базах данных, используя заранее заданные критерии отбора. При расхождении мнений между экспертами прибегали к обсуждению или консультации с третьим лицом (D.D.M.).

Оценка методологического качества

Методологическое качество использованных исследований оценивали по шкале Ньюкасл-Оттава (Newcastle-Ottawa Scale — NOS).³⁴ NOS основана на присвоении определенного количества баллов (от 0 до 9). В данном случае в отсутствие стандартных критериев высококачественным считали исследование, получившее 7 баллов и более. Средняя оценка 23 исследований составила 6,3 балла.

Основной анализ и анализ подгрупп

Исследование связи между использованием мобильных телефонов (частое vs редкое использование или его отсутствие) и общим риском всех опухолей проводили с помощью скорректированных данных (основной анализ). Также выполнили анализ подгрупп по следующим критериям: маскирование статуса пациента и контрольного случая на момент опроса (слепое/неслепое/нет описания), исследовательская группа (скорректированные или нескорректированные данные), методологическое качество (высокое или низкое), тип опухоли, характер новообразования (доброкачественное или злокачественное), тип мобильного телефона (аналоговый или цифровой), локализация новообразования (на той же стороне или на противоположной), разнородность исследования «случай-контроль» (больничное или популяционное). Кроме того, изучали связь между длительным использованием мобильным телефоном (≥ 10 лет) и риском опухолей, в т. ч. провели анализ подгрупп по факторам, перечисленным ранее.

Статистический анализ

Во всех возможных случаях для вычисления обобщенного ОШ с 95% ДИ использовали скорректированное ОШ и 95% ДИ, описанные в каждой статье. Гетерогенность результатов между исследованиями определяли с помощью I^2 Хиггинса, оценивающего процент полной вариации исследований.³⁵ Значение $I^2 > 50\%$ считали признаком статистически значимой гетерогенности.

При отсутствии статистически значимой гетерогенности объединенную оценку, вычисляемую на основании модели с фиксированными эффектами, описывали с помощью метода Вульфа (величина, обратная дисперсии). После выявления статистически значимой гетерогенности объединенную оценку, вычисляемую на основании модели со случайными эффектами, описывали с помощью метода Дерсимоняна и Лэрда.³⁶

Систематическую ошибку, обусловленную публикацией преимущественно положительных результатов (публикационное смещение), для исследований, входивших в окончательный анализ, оценивали с помощью воронкообразного графика Бега и теста Эггера. При наличии публикационного смещения воронкообразный график Бега был асимметричен или значение p в тесте Эггера не достигало 0,05. Для определения влияния на результаты подгрупп и характеристик работы, таких как исследовательская группа, год публикации, тип опухоли и дизайн исследования, проводили регрессионный метаанализ. Маскирование и методологическое качество исключили из-за мультиколлинеарности с исследуемой группой. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Stata SE, версия 10.0 (StataCorp, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация релевантных исследований

На рис. 1 показана блок-схема выявления релевантных исследований. При автоматизированном поиске в трех базах данных и ручном поиске в соответствующих библиографиях отобрано в общей сложности 465 статей. Из этого числа исключили 135 дублирующихся публикаций и 287 статей, не отвечавших критериям отбора. После просмотра полных текстов оставшихся 43 статей^{21,37-57} исключена по причинам, указанным на рис. 1. В окончательный анализ включили оставшиеся 23 исследования типа «случай-контроль» из 22 статей⁷⁻²⁸ (работу Auvinen et al.¹¹ рассматривали как два отдельных исследования типа «случай-контроль»).

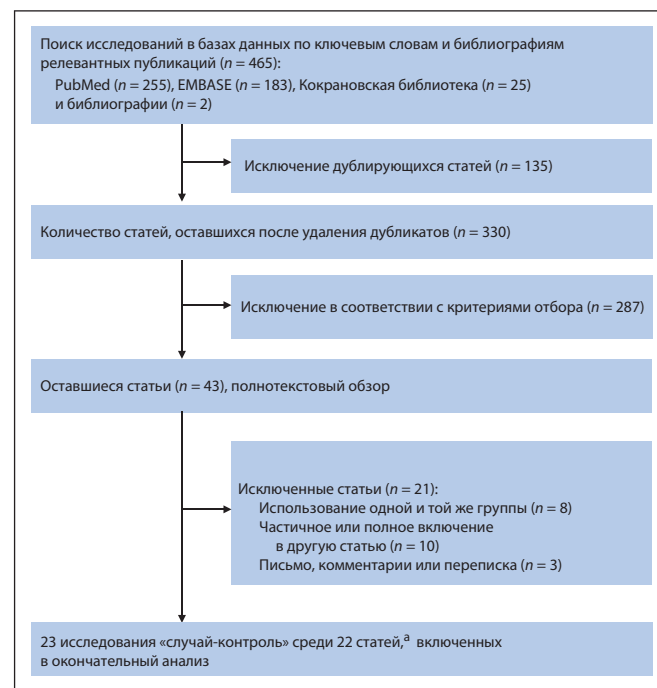


Рис. 1. Блок-схема для выявления релевантных исследований «случай-контроль»

^a Одну статью (Auvinen et al.¹¹) отнесли к двум исследованиям, поскольку она включала два типа опухолей.

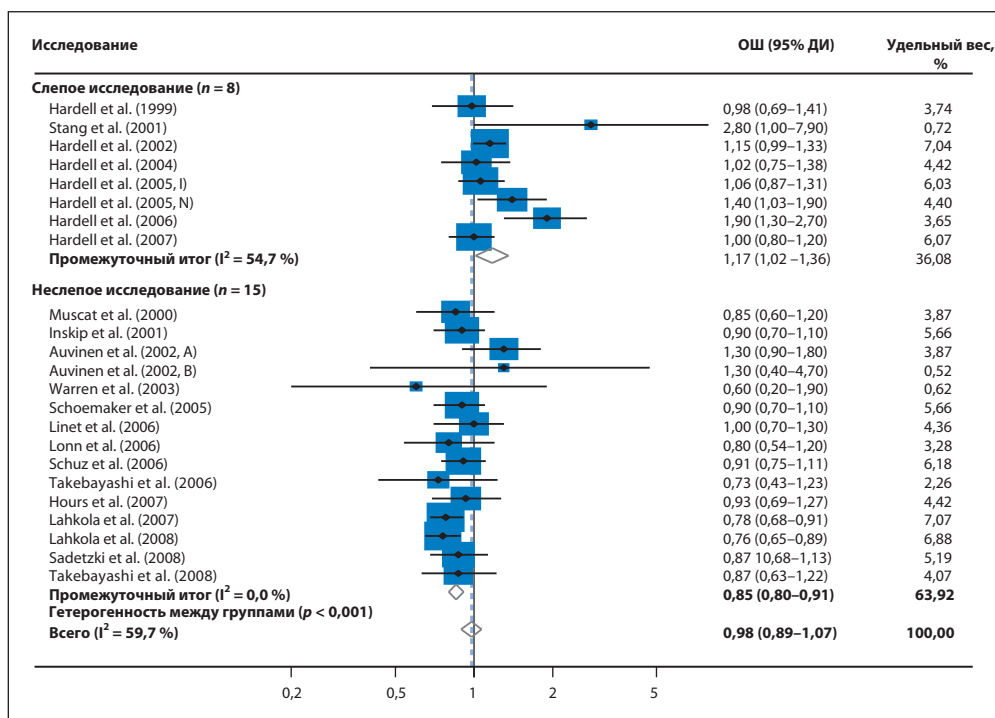


Рис. 2. Общее использование мобильных телефонов и риск опухолей в метаанализе модели со случайными эффектами в исследованиях «случай-контроль»⁷⁻²⁸ с применением маскирования во время интервью для установления воздействия (n = 23). Hardell et al. (2005, I),¹⁵ Hardell et al. (2005, N)¹⁶

Характеристики исследований, включенных в окончательный анализ

В 23 исследованиях типа «случай-контроль» участвовало в общей сложности 37 916 человек (12 344 больных и 25 572 участника контрольной группы). В исследованиях, в которых были указаны возраст и пол, средний возраст участников был равен 52,6 года (от 18 до 90 лет), женщины составили 51 % выборки.

Основные характеристики 23 исследований (22 статьи), включенных в окончательный анализ, приведены в табл. А1 приложения, доступного только онлайн. Среди больных мобильным телефоном пользовалось 43,5 % человек, в контрольной группе — 45,2 % (в табл. А1 приложения эти данные не представлены).

Общее использование мобильных телефонов и риск опухолей

Как показано на рис. 2, по данным метаанализа с применением модели со случайными эффектами всех 23 исследований типа «случай-контроль», общее использование (часто vs редко или никогда) мобильных телефонов не приводило к статистически значимому росту риска опухолей (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,89–1,07). Однако в 8 исследованиях^{7,12,14-16,18,23} и в одном исследовании другой группы¹⁰ с примени-

ем маскирования (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02–1,36) отмечена статистически значимая положительная связь (вредное влияние), а в 15 исследованиях (9 исследований INTERPHONE^{17,20-22,24-28} и 6 исследований других групп^{8,9,11,13,19}) без маскирования (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,80–0,91) выявлена статистически значимая отрицательная связь (защитный эффект). В отобранных исследованиях не обнаружено публикационного смещения (воронкообразный график Бегга симметричен; значение p для систематической ошибки в тесте Эггера — 0,21) (рис. 3).

Методологическое качество исследований, включенных в окончательный анализ, описано в табл. 1. Качество исследований колебалось от 5 до 8 баллов, среднее значение составило 6,3 балла. К высококачественным исследованиям (≥ 7 баллов) отнесены все работы Hardell et al., одно исследование INTERPHONE и два исследования других групп. 8 исследований INTERPHONE и 6 работ других групп были низкого качества (< 7 баллов).

Метаанализ подгрупп по исследовательской группе показал статистически значимую положительную связь для 7 исследований Hardell et al., но статистически значимую отрицательную связь в 9 исследованиях INTERPHONE (табл. 2). По нескорректированным данным Whenusing, ни в одном из 23 исследований или анализе подгрупп с учетом исследовательской группы не найдено статистически значимой связи.

Метаанализ подгрупп по методологическому качеству выявил выраженную положительную связь в высококачественных исследованиях (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,01–1,18) и отрицательную — в исследованиях низкого качества. В метаанализе подгрупп по злокачественности опухоли никакой статистически значимой корреляции со злокачественными опухолями не наблюдали. Однако для доброкачественных опухолей отмечена статистически значимая отрицательная связь. Использование ни аналоговых, ни цифровых телефонов не было связано с риском опухолей. В 12 исследованиях, в которых учитывалось, к какому уху подносили телефон, выявлен погранично значимый риск возникновения новообразования на той же стороне головы, к которой прикладывали мобильный телефон.

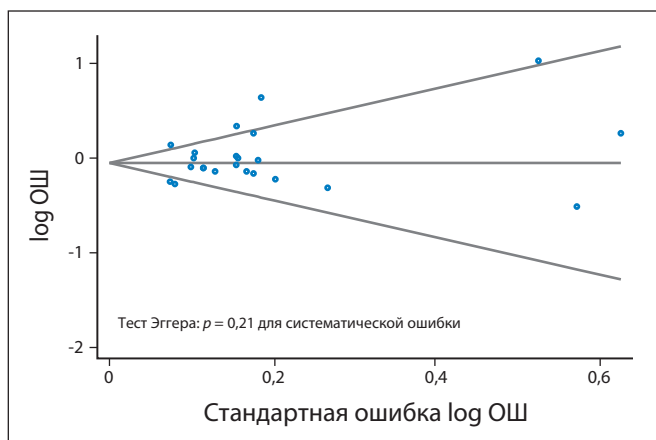


Рис. 3. Воронкообразные графики Бегга и тест Эггера для выявления публикационного смещения (p = 0,21) в метаанализе исследований «случай-контроль»⁷⁻²⁸ (n = 23)

Таблица 1. Методологическое качество исследований, входивших в окончательный анализ на основе шкалы Ньюкасл-Оттава для оценки качества исследований типа «случай-контроль»

Исследование	Отбор, баллы			Сопоставимость, баллы		Воздействие, баллы			Общее количество баллов ^b
	Адекватность определения группы больных	Репрезентативность группы больных	Выбор контрольной группы	Определение контрольной группы	Контроль важного либо дополнительного фактора	Установление воздействия (маскирование)	Тот же метод установления для участников	Доля отказавшихся отвечать ^a	
Hardell et al. ⁷	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Muscat et al. ⁸	1	0	0	1	2	0	1	0	5
Inskip et al. ⁹	1	0	0	1	2	0	1	0	5
Stang et al. ¹⁰ (больничное)	1	1	0	0	2	1	1	0	6
Stang et al. ¹⁰ (популяционное)	1	1	1	0	2	1	1	0	7
Auvinen et al. ¹¹ (1)	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Auvinen et al. ¹¹ (2)	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Hardell et al. ¹²	1	1	1	0	2	1	1	0	7
Warren et al. ¹³	1	1	0	1	1	0	1	0	5
Hardell et al. ¹⁴	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Hardell et al. ¹⁵	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Hardell et al. ¹⁶	1	1	1	0	2	1	1	0	7
Schoemaker et al. ¹⁷	1	1	1	1	2	0	1	0	7
Hardell et al. ¹⁸	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Linnet et al. ¹⁹	1	1	1	1	2	0	1	0	7
Lonn et al. ²⁰	1	1	1	0	2	0	1	0	6
Schuz et al. ²¹	1	1	1	0	2	0	1	0	6
Takebayashi et al. ²²	1	1	1	0	2	0	1	0	6
Hardell et al. ²³	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Hours et al. ²⁴	1	1	1	0	2	0	1	0	6
Lahkola et al. ²⁵	1	1	1	0	2	0	1	0	6
Lahkola et al. ²⁶	1	1	1	0	1	0	1	0	5
Sadetzki et al. ²⁷	1	1	1	0	1	0	1	0	5
Takebayashi et al. ²⁸	1	1	1	0	2	0	1	0	6

^a При отсутствии статистически значимых отличий числа ответивших в двух группах при использовании критерия χ^2 ($p > 0,05$) добавляли 1 балл.
^b Общее количество баллов колеблется от 0 до 9.

Пользование мобильным телефоном в течение 10 лет и более и риск опухолей

Среди 23 исследований статистически значимая положительная связь между использованием мобильного телефона в течение 10 лет и более и риском опухолей выявлена при метаанализе фиксированных эффектов в 13 работах, описывающих такую корреляцию (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,04–1,34) (рис. 4; табл. А2 приложения, доступно только онлайн). Метаанализ фиксированных эффектов в 7 слепых исследованиях обнаружил положительную зависимость, в то время как в 6 неслепых статистически значимой связи не было.

В метаанализе подгрупп с учетом методологического качества выраженная положительная связь найдена в 8 высококачественных исследованиях, ее отсутствие — в 7 исследованиях низкого качества. Что касается злокачественности опухоли, использование мобильного телефона в течение 10 лет и более имело статистически значимую положительную связь с риском возникновения доброкачественных, но не злокачественных опухолей.

Пользование аналоговыми телефонами в течение 10 лет и более имело положительную корреляцию с риском опухолей. Однако дальнейший анализ подгрупп с учетом исследовательской группы показал статистически значимую связь только в исследованиях Hardell et al.^{7,12,14-16,18,23} Что касается зависимости стороны возникновения опухоли и использования мобильного телефона в течение 10 лет и более, то статистически значимое увеличение ОШ отмечено только для той же стороны.

Общее использование мобильных телефонов и риск опухолей головного мозга

Как показано в табл. А3 приложения (доступно только онлайн), в метаанализе 15 исследований опухолей головного

мозга не отмечено статистически значимой связи. Для менингиом наблюдали защитный эффект, что в значительной степени было обусловлено снижением ОШ в исследованиях INTERPHONE.

При метаанализе исследований доброкачественных опухолей головного мозга отмечена статистически значимая отрицательная связь, обусловленная снижением ОШ в исследованиях INTERPHONE. Никакой зависимости между использованием цифровых и аналоговых телефонов и риском опухолей не выявлено. Что касается исследовательской группы, слепого/неслепого дизайна и методологического качества, то результаты были аналогичны анализу подгрупп (т. е. выраженная связь в исследованиях Hardell et al., отрицательная — в работах INTERPHONE и никакой связи в исследованиях других групп).

Общее использование мобильных телефонов и риск других опухолей

В табл. А4 приложения (доступно только онлайн) представлены результаты анализа подгрупп, в который вошли исследования опухолей, отличавшихся от новообразований головного мозга. Все метаанализы подгрупп, основанные на различных факторах, не показали статистически значимой связи между общим использованием мобильных телефонов и риском других опухолей.

Регрессионный метаанализ

Регрессионный метаанализ показал, что статистически значимая связь с результатами исследования имела только у переменной, указывавшей на исследовательскую группу ($p = 0,001$). Никакой статистически значимой связи с годом публикации, типом опухоли или дизайном исследования не отметили.

Таблица 2. Метаанализ подгрупп использования мобильных телефонов (частое vs редкое использование или его отсутствие) и риска опухолей

Фактор	Количество исследований	Суммарное ОШ	95% ДИ для ОШ	Гетерогенность (I ²), %	Используемая модель
Все	23	0,98	0,89–1,07	59,7	Случайные эффекты
Группа исследователей					
Hardell et al. ^a	7	1,15	1,01–1,32	52,1	Случайные эффекты
INTERPHONE ^b	9	0,83	0,77–0,89	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	7	0,99	0,86–1,14	30,6	Фиксированные эффекты
Группа исследования (некорректированные данные)	23	0,97	0,87–1,08	73,6	Случайные эффекты
Hardell et al.	7	1,14	0,96–1,35	71,0	Случайные эффекты
INTERPHONE	9	0,88	0,75–1,03	79,8	Случайные эффекты
Другие группы	7	0,90	0,79–1,03	22,6	Фиксированные эффекты
Методологическое качество					
Высокое (небольшая систематическая ошибка ≥ 7 баллов) ^a	10	1,09	1,01–1,18	46,3	Фиксированные эффекты
Hardell et al. ^a	7	1,15	1,00–1,32	52,1	Случайные эффекты
INTERPHONE	1	0,90	0,70–1,10	НП	НП
Другие группы	2	1,02	0,75–1,38	0,0	Фиксированные эффекты
Низкое (большая систематическая ошибка < 7 баллов) ^b	14	0,85	0,79–0,91	5,7	Фиксированные эффекты
INTERPHONE ^b	8	0,82	0,76–0,88	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	6	0,97	0,83–1,14	24,2	Фиксированные эффекты
Тип опухоли					
Злокачественная	15	1,00	0,89–1,13	52,0	Случайные эффекты
Hardell et al.	6	1,11	0,96–1,29	50,5	Случайные эффекты
INTERPHONE ^b	4	0,78	0,67–0,91	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	5	0,97	0,80–1,18	19,6	Фиксированные эффекты
Доброкачественная	15	0,87	0,80–0,95	20,7	Фиксированные эффекты
Hardell et al.	4	1,17	0,97–1,42	3,8	Фиксированные эффекты
INTERPHONE ^b	8	0,81	0,73–0,90	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	3	0,82	0,61–1,11	0,0	Фиксированные эффекты
Тип мобильного телефона					
Аналоговый	12	0,96	0,87–1,07	49,9	Фиксированные эффекты
Hardell et al.	7	1,04	0,89–1,22	34,5	Фиксированные эффекты
INTERPHONE ^b	3	0,84	0,72–0,96	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы ^a	2	1,55	1,08–2,2	0,0	Фиксированные эффекты
Цифровой	14	0,95	0,84–1,08	55,8	Случайные эффекты
Hardell et al.	7	1,10	0,97–1,24	12,7	Фиксированные эффекты
INTERPHONE ^b	5	0,78	0,71–0,85	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	2	0,93	0,55–1,59	0,0	Фиксированные эффекты
Сторона возникновения опухоли					
На той же стороне	12	1,22	0,99–1,51	85,9	Случайные эффекты
Hardell et al. ^a	4	1,80	1,24–2,62	84,9	Случайные эффекты
INTERPHONE	8	1,00	0,91–1,10	37,0	Фиксированные эффекты
На противоположной стороне	11	0,94	0,77–1,15	82,3	Случайные эффекты
Hardell et al.	3	1,31	0,74–2,31	93,0	Случайные эффекты
INTERPHONE ^b	8	0,81	0,74–0,89	48,2	Фиксированные эффекты
Тип исследования «случай-контроль»					
Больничное (все другие группы)	4	0,89	0,74–1,07	0,0	Фиксированные эффекты
Популяционное	20	0,99	0,89–1,09	61,8	Случайные эффекты
Hardell et al. ^a	7	1,15	1,01–1,32	52,1	Случайные эффекты
INTERPHONE ^b	9	0,83	0,77–0,89	0,0	Фиксированные эффекты
Другие группы	4	1,14	0,91–1,43	0,0	Фиксированные эффекты

Сокращения: НП — неприменимо.
^a Статистически значимая положительная связь.
^b Статистически значимая отрицательная связь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метаанализ высококачественных или слепых исследований типа «случай-контроль» показал, что частое использование мобильных телефонов по сравнению с редким применением или его отсутствием слегка повышал риск опухолей, тогда как при метаанализе всех включенных исследований статистически значимой связи не выявлено. Кроме того, по данным метаанализа всех исследований, описывающих такую связь, использование мобильного телефона в течение 10 лет и более увеличивало риск опухолей. Более того, в метаанализе подгрупп с учетом исследовательской группы отмечено своеобразное распределение результатов: положительная связь (т. е. вредное воздействие) в исследованиях Hardell et al., отрицательная (т. е. защитный эффект) — в исследованиях INTERPHONE и отсутствие связи в других исследовательских группах.

Эти результаты тесно связаны с тем фактом, что во всех работах Hardell et al. при опросе использовалось маскирование статуса больных или лиц контрольной группы и по NOS эти работы отнесли к исследованиям высокого методологического качества, тогда как в большинстве исследований INTERPHONE и других групп маскирование не использовали и отнесли их к группе низкого методологического качества. Маскирование — один из восьми элементов NOS. Тем не менее наряду с NOS в качестве независимого показателя качества исследования мы также использовали маскирование, поскольку NOS не полностью валидирована.

Кроме того, аналогичные результаты, касающиеся исследовательской группы, отмечены при анализе подгрупп с учетом злокачественности, типа и стороны локализации опухоли, а также типа исследования. Что касается опухолей головного мозга, то для менингиом, но не для глиом и невринол слухового нерва показана отрицательная связь, в значи-

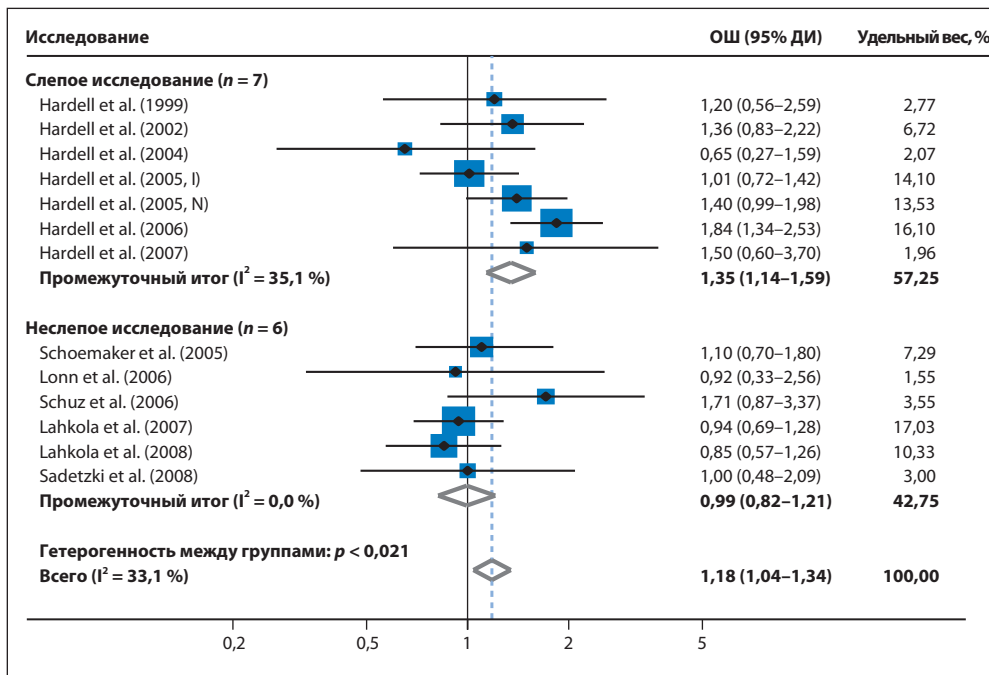


Рис. 4. Использование мобильных телефонов в течение 10 лет и более и риск опухолей при метаанализе модели с фиксированными эффектами в исследованиях «случай-контроль» с применением маскирования во время интервью для установления воздействия (n = 13). Hardell et al. (2005, I),¹⁵ Hardell et al. (2005, N)¹⁶

тельной степени обусловленная результатом снижения ОШ в исследованиях INTERPHONE.

Помимо маскирования и методологического качества исследования следует учитывать две систематические ошибки, касающиеся различий исследовательских групп: ошибка припоминания и ошибка, связанная с отбором, обе из которых подробно описаны в литературе.⁵⁷ При анализе беспристрастности выборки краткосрочного припоминания использования мобильного телефона Vrijheid et al.⁵⁸ сообщили, что значительные случайные ошибки могли уменьшить статистическую мощность исследования INTERPHONE по выявлению повышенного риска опухолей головного мозга и околоушной слюнной железы.

Кроме того, показано, что случайные ошибки и систематические ошибки, связанные с отбором, могли привести к тому, что при моделировании методом Монте-Карло на основании данных исследования INTERPHONE был обнаружен сниженный риск опухолей головного мозга.⁵⁷ Этим можно объяснить тот факт, что в исследовании INTERPHONE выявлено статистически значимое снижение риска опухолей среди пользователей мобильных телефонов.

Для уменьшения систематических ошибок припоминания и отбора необходимо проспективное групповое исследование. На данный момент опубликовано единственное большое общенациональное датское ретроспективное групповое исследование,^{29,30,59,60} в котором описано отсутствие связи между использованием сотовых телефонов и риском опухолей, определенное на основе стандартизированной заболеваемости раком, рассчитанной на основе распространенности рака среди пользователей мобильных телефонов, по сравнению с ожидаемой заболеваемостью в общей популяции. Однако это исследование было основано только на информации о пользователе телефона и не учитывало фактическое использование этих устройств.

Если не рассматривать метаанализ подгрупп с учетом исследовательской группы или маскирования/методологического качества, то итог нашей работы аналогичен результатам трех предыдущих метаанализов,³¹⁻³³ оценивающих использование мобильных телефонов и риск опухолей головного мозга: отсутствие общего увеличения риска опухолей головного мозга среди пользователей мобильных телефонов и небольшое увеличение риска при использовании в течение 10 лет и более.

В отличие от предыдущих метаанализов статистически значимая связь между использованием мобильного телефона и риском опухолей обнаружена в исследованиях типа «случай-контроль» с небольшой систематической ошибкой, к которым относят в основном работы Hardell et al., при выполнении анализа подгрупп с учетом маскирования или методологического качества. Таким образом, эти факторы тесно связаны как с исследовательской группой, так и с результатами исследования. Из пунктов NOS для оценки качества исследований типа «случай-контроль» основными факторами дифференцировки работ высокого и низкого качества были маскирование и коэффициент участия между больными и членами контрольной группы. Маскирование использовали во всех 7 работах Hardell et al.,^{7,12,14-16,18,23} при этом в пяти из них не обнаружили никакого статистически значимого различия коэффициента участия больных и членов контрольной группы, тогда как в INTERPHONE и других неслепых исследованиях, за исключением работ Stang et al.,¹⁰ отмечено статистически значимое различие коэффициента участия.

Возможно, дизайн и результаты каждого ретроспективного исследования зависели от источников финансирования исследовательской группы. Согласно публикациям, группа Hardell et al. получала гранты от Swedish Work Environment Fund, Orebro Cancer Fund, Orebro University Hospital Cancer Fund и др. Большинство исследований INTERPHONE получало поддержку от Quality of Life and Management of Living Resources program Европейского союза и International Union Against Cancer (Международный союз против рака), который, в свою очередь, получал средства от Mobile Manufacturers Forum (Форум производителей средств мобильной связи) и Global System for Mobile Communication Association (Ассоциация всемирной цифровой системы мобильной радиотелефонной связи).

При экспериментальных исследованиях на животных моделях *in vivo* и раковых клетках *in vitro* связь между использованием мобильных телефонов и риском опухоли остается неясной. Установлено, что воздействие низкочастотного электромагнитного поля (микроволны) индуцирует биологические изменения цитоплазматических мембран, ядер и экспрессии определенных генов,^{6,61-63} но вопрос о влиянии высокочастотного электромагнитного поля на здоровье пока не разрешен.⁶⁴⁻⁷⁰

В нашей работе есть несколько недостатков. Во-первых, она не обеспечивает самого высокого уровня доказательности, поскольку в нее входят только исследования типа «случай-контроль». Как упомянуто ранее, систематические ошибки припоминания и отбора могут снизить качество данных о воздействии мобильных телефонов и создать ложную связь. Во-вторых, мы не оценивали возможные мешающие факторы в исследованиях Hardell et al.,^{7,12,14-16,18,23} описывающих положительные результаты, которые не обнаружены другими группами исследователей. Эти вопросы нужно учесть в будущих работах.

Итак, при проведении метаанализа исследований типа «случай-контроль» обнаружено, что использование мобильного телефона увеличивает риск опухолей, особенно при сроке применения 10 лет и более. Кроме того, установлено выраженное несоответствие связи между использованием мобильного телефона, риском возникновения опухоли и исследовательской группой, что снижает методологическое качество исследования. Для обеспечения высокого уровня доказательности наши результаты должны быть подтверждены проспективными когортными исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Telecommunication Union: ITC statistics database. <http://www.itu.int/ITU-D/ICTEYE/Indicators/Indicators.aspx#>
2. Hardell L, Sage C: Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed Pharmacother* 62:104-109, 2008
3. Health Protection Agency: Radiation: Mobile telephone and health background information. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733852558?p=1158934607786
4. Velizarov S, Raskmark P, Kwee S: The effects of radiofrequency fields on cell proliferation are non-thermal. *Bioelectrochem Bioenerg* 48:177-180, 1999
5. Goswami PC, Albee LD, Parsian AJ, et al: Pro-oncogene mRNA levels and activities of multiple transcription factors in C3H 10T1/2 murine embryonic fibroblasts exposed to 835.62 and 847.74 MHz cellular telephone communication frequency radiation. *Radiat Res* 151:300-309, 1999
6. Marinelli F, La Salsa D, Ciccotti G, et al: Exposure to 900 MHz electromagnetic field induces an unbalance between pro-apoptotic and pro-survival signals in T-lymphoblastoid leukemia CCRFCM cells. *J Cell Physiol* 198:324-332, 2004
7. Hardell L, Nasman A, Pahlson A, et al: Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. *Int J Oncol* 15:113-116, 1999
8. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, et al: Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 284:3001-3007, 2000
9. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al: Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 344:79-86, 2001
10. Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, et al: The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* 12:7-12, 2001
11. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, et al: Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology* 13:356-359, 2002
12. Hardell L, Hallquist A, Mild KH, et al: Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 11:377-386, 2002
13. Warren HG, Prevatt AA, Daly KA, et al: Cellular telephone use and risk of intratemporal facial nerve tumor. *Laryngoscope* 113:663-667, 2003
14. Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, et al: No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. *Occup Environ Med* 61:675-679, 2004

15. Hardell L, Eriksson M, Carlberg M, et al: Use of cellular or cordless telephones and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health* 78:625-632, 2005
16. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K: Case-control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma or meningioma in patients diagnosed 2000-2003. *Neuroepidemiology* 25:120-128, 2005
17. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, et al: Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: Results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer* 93:842-848, 2005
18. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K: Case-control study of the association between the use of cellular and cordless telephones and malignant brain tumors diagnosed during 2000-2003. *Environ Res* 100:232-241, 2006
19. Linet MS, Taggart T, Severson RK, et al: Cellular telephones and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 119:2382-2388, 2006
20. Lonn S, Ahlbom A, Christensen HC, et al: Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol* 164:637-643, 2006
21. Schuz J, Bohler E, Berg G, et al: Cellular phones, cordless phones, and the risk of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* 163:512-520, 2006
22. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, et al: Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med* 63:802-807, 2006
23. Hardell L, Carlberg M, Ohlson CG, et al: Use of cellular and cordless telephones and risk of testicular cancer. *Int J Androl* 30:115-122, 2007
24. Hours M, Bernard M, Montestrucq L, et al: Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours: The French INTERPHONE case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 55:321-332, 2007
25. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, et al: Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 120:1769-1775, 2007
26. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, et al: Meningioma and mobile phone use—a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol* 37:1304-1313, 2008
27. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, et al: Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors—a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol* 167:457-467, 2008
28. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, et al: Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: A case-control study. *Br J Cancer* 98:652-659, 2008

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Seung-Kwon Myung, Woong Ju
Административная поддержка: Seung-Kwon Myung, Woong Ju
Предоставление материалов исследования или больных: Seung-Kwon Myung
Сбор и обработка данных: Seung-Kwon Myung, Woong Ju, Diana D. McDonnell, Yeon Ji Lee, Gene Kazinets, Chih-Tao Cheng
Анализ и интерпретация данных: Seung-Kwon Myung, Woong Ju, Diana D. McDonnell, Yeon Ji Lee, Gene Kazinets, Chih-Tao Cheng, Joel M. Moskowitz
Подготовка рукописи: Seung-Kwon Myung, Diana D. McDonnell, Joel M. Moskowitz
Окончательное одобрение рукописи: Seung-Kwon Myung

29. Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, et al: Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 93:203-207, 2001
30. Schuz J, Jacobsen R, Olsen JH, et al: Cellular telephone use and cancer risk: Update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst* 98:1707-1713, 2006
31. Lahkola A, Tokola K, Auvinen A: Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health* 32:171-177, 2006
32. Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, et al: Cellular phone use and brain tumor: A meta-analysis. *J Neurooncol* 86:71-78, 2008
33. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, et al: Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. *Int J Oncol* 32:1097-1103, 2008
34. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
35. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539-1558, 2002
36. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177-188, 1986
37. Hardell L, Nasman A, Pahlson A, et al: Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. *MedGenMed* 2:E2, 2000
38. Hardell L, Hansson Mild K, Pahlson A, et al: Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 10:523-529, 2001
39. Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M, et al: Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. *Int J Radiat Biol* 78:931-936, 2002
40. Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M: Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. *Int J Oncol* 22:399-407, 2003
41. Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M, et al: Cellular and cordless telephone use and the association with brain tumors in different age groups. *Arch Environ Health* 59:132-137, 2004
42. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K: Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med* 62:390-394, 2005
43. Schuz J, Bohler E, Schlehofer B, et al: Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Radiat Res* 166:116-119, 2006

44. Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, et al: Medical exposure to ionizing radiation and the risk of brain tumours: Interphone Study Group, Germany. *Eur J Cancer* 43:1990-1998, 2007
45. Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, et al: Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 58:1304-1306, 2002
46. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, et al: Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 159:277-283, 2004
47. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, et al: Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 15:653-659, 2004
48. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, et al: Cellular telephones and risk for brain tumors: A population-based, incident case-control study. *Neurology* 64:1189-1195, 2005
49. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, et al: Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 161:526-535, 2005
50. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K: Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *Int Arch Occup Environ Health* 79:630-639, 2006
51. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K: Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol* 28:509-518, 2006
52. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, et al: Mobile phone use and risk of glioma in adults: Case-control study. *BMJ* 332:883-887, 2006
53. Klæboe L, Blaasaas KG, Tynes T: Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev* 16:158-164, 2007
54. Hansson Mild K, Hardell L, Carlberg M: Pooled analysis of two Swedish case-control studies on the use of mobile and cordless telephones and the risk of brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Occup Saf Ergon* 13:63-71, 2007
55. Hardell L, Reizenstein J, Johansson B, et al: Angiosarcoma of the scalp and use of a cordless (portable) telephone. *Epidemiology* 10:785-786, 1999
56. Hardell L: No association between mobile phone usage and development of acoustic neuroma. *Evid-Based Healthcare* 8:213-215, 2004
57. Gale BD, Juran D: Cellular telephones and risk for brain tumors: A population-based, incident case-control study. *Neurology* 66:781, 2006
58. Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, et al: The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 16:371-384, 2006
59. Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, et al: Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 63:237-243, 2006
60. Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin J, et al: Mobile phones and malignant melanoma of the eye. *Br J Cancer* 86:348-349, 2002
61. Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, et al: Use of cellular telephones and risk of cancer: A Danish cohort study. *Ugeskr Laeger* 164:1668-1673, 2002
62. Bersani F, Marinelli F, Ognibene A, et al: Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 18:463-469, 1997
63. Jin M, Lin H, Han L, et al: Biological and technical variables in myc expression in HL60 cells exposed to 60 Hz electromagnetic field. *Bioelectrochem Bioenerg* 44:210-217, 1997
64. Goodman R, Blank M: Insights into electromagnetic interaction mechanism. *J Cell Physiol* 192:16-22, 2002
65. Lai H, Singh NP: Acute low-intensity microwave exposure increase DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 16:207-210, 1995
66. Lai H, Singh NP: Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol* 69:513-521, 1996
67. Malyapa RS, Ahern EW, Bi C, et al: DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat Res* 149:637-645, 1998
68. Lagroye I, Anane R, Wettring BA, et al: Measurement of DNA damage after acute exposure to pulsed-wave 2450 MHz microwaves in rat brain cells by two alkaline comet assay methods. *Int J Radiat Biol* 80:11-20, 2004
69. Caraglia M, Marra M, Macinelli F, et al: Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and inactivation of the multi-chaperone complex in human epidermoid cancer cells. *J Cell Physiol* 204:539-548, 2005
70. Tillmann T, Ernst H, Ebert S, et al: Carcinogenicity study of GSM and DCS wireless communication signals in B6C3F1 mice. *Bioelectromagnetics* 173-187, 2007



Последняя версия стадирования и классификации меланомы AJCC 2009

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak

РЕФЕРАТ

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; Beth Israel Deaconess Medical Center; Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; University of Washington, Seattle, WA; Hospital Sirio Libanes, Sao Paulo, Brazil; David Geffen School of Medicine at the University of California at Los Angeles, Los Angeles; John Wayne Cancer Institute at Saint John's Health Center, Santa Monica, CA; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; Erasmus University Medical Center-Daniel Den Hoed Cancer Center, Rotterdam, the Netherlands; University of Pennsylvania, Philadelphia; University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA; University of Louisville Medical Center, Louisville, KY; H. Lee Moffitt Cancer Center and University of South Florida College of Medicine, Tampa, FL; and the Sydney Melanoma Unit, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia.

Получено 16 апреля 2009 г.; одобрено 17 июня 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 16 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

C.M.B., J.E.G. и S.-j.S. внесли одинаковый вклад в это исследование.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Charles M. Balch, MD, Department of Surgery, Oncology and Dermatology, Johns Hopkins Medical Institutions, 600 N. Wolfe St, Osler 624, Baltimore, MD, 21287; e-mail: balchch@jhmi.edu.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2736-6199/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799

Цель

Пересмотр системы стадирования меланомы кожи на основании Melanoma Staging Database (база данных по меланоме, используемая для определения стадии) Американского объединенного онкологического комитета (AJCC).

Методы

Рекомендации по стадированию меланомы разработаны на основе многофакторного анализа 30 946 больных с I, II, III стадиями заболевания и 7972 — с IV стадией, проведенного для пересмотра и уточнения классификаций TNM и критериев стадирования.

Результаты

Результаты и новые определения следующие. 1. Основные прогностические факторы у больных с локализованной меланомой — толщина опухоли, митотический индекс (гистологически определяется как число митозов на 1 мм²) и изъязвление. 2. Для меланомы стадии T1b основным критерием стал митотический индекс, а не уровень инвазии. 3. У 3307 больных с регионарными метастазами критерий N определяли по количеству лимфоузлов с метастазами, опухолевой массе и изъязвлению первичной меланомы. 4. Все случаи меланомы с микрометастазами в лимфоузлы независимо от массы опухоли относят к III стадии. В частности, сюда включены микрометастазы, выявленные иммуногистохимическим методом. 5. Многофакторный анализ у пациентов с отдаленными метастазами показал, что определяющими для категории M служат два параметра: локализация отдаленных метастазов (невисцеральные vs легочные vs все другие висцеральные метастазы) и увеличение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке.

Заключение

Пересмотр стадирования меланомы AJCC выполнен на основании доказательного подхода, отражающего накопление знаний об этом заболевании. Эти изменения будут официально включены в 7-е издание (2009) руководства по стадированию онкологических заболеваний AJCC, которое будет внедрено в практику в начале 2010 г.

J Clin Oncol 27:6199-6206. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Современная система стадирования меланомы была существенно переработана в 2001 г. в 6-м издании руководства по определению стадии онкологических заболеваний на основании анализа сведений о 17 600 случаях этого заболевания из базы данных Melanoma Staging Database American Joint Committee on Cancer Американского объединенного онкологического комитета (AJCC).^{1,2} Для проведения настоящего анализа мы увеличили размер выборки из базы данных по стадированию меланомы и добавили новую переменную — митотический индекс первичной меланомы, поскольку, по данным последних исследований, это важный и независимый прогностический фактор. База данных пациентов с IV стадией заболевания увеличилась в 5 раз, и в ней впервые появились данные о прогностическом значении активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке.

За 7 лет, прошедших с момента предыдущего анализа, у пациентов без клинических признаков поражения лимфоузлов стандартной процедурой для определения показателя N стала биопсия сторожевого лимфоузла, в результате чего микрометастазы стали выявляться гораздо чаще. Нужно было убедиться, что в эту эпоху новых подходов к стадированию метастатически пораженных лимфоузлов ранее предложенные критерии определения III стадии при длительном наблюдении все еще остаются правильными. Эти рекомендации по стадированию появились в результате беспрецедентного сотрудничества ведущих клиник мира по лечению меланомы, представивших самый большой объем из когда-либо анализируемых данных.

МЕТОДЫ

Для установления критериев классификации TNM и группировки по стадиям коми-

Таблица 1. Классификация меланомы кожи по системе TNM

Категория	Основная составляющая	Вторичная составляющая
T	Толщина, мм	Изъязвление, митотический индекс
Tis	Нет данных	Нет данных
T1	≤ 1	a: без изъязвления, митотический индекс < 1/мм ² b: с изъязвлением или митотический индекс ≥ 1/мм ²
T2	1,01–2,00	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T3	2,01–4,00	a: без изъязвления b: с изъязвлением
T4	> 4	a: без изъязвления b: с изъязвлением
N	Число метастазов в лимфоузлы	Вид метастазов
N0	0	Нет данных
N1	1	a: микрометастаз ^a b: макрометастаз ^b
N2	2–3	a: микрометастаз ^a b: макрометастаз ^b c: транзитные/сателлитные метастазы без метастазов в лимфоузлы
N3	4 и более лимфоузлов с метастазами, или конгломераты лимфоузлов, или транзитные/сателлитные метастазы с поражением лимфоузлов	
M	Локализация метастазов	Активность ЛДГ в сыворотке
M0	Отдаленных метастазов нет	Нет данных
M1a	Отдаленные метастазы в кожу, подкожную клетчатку или лимфоузлы	Норма
M1b	Метастазы в легкие	Норма
M1c	Любые другие висцеральные метастазы	Норма
	Любые отдаленные метастазы	Повышение

^a Микрометастазы, выявленные после биопсии сторожевого лимфоузла.
^b Макрометастазы — клинически определяемые метастазы в лимфоузлы, подтвержденные гистологическим исследованием.

тет AJCC по стадированию меланомы использовал ранее изданные рекомендации.¹ Рекомендации по стадированию меланомы, вошедшие в 7-е издание руководства по определению стадий онкологических заболеваний, основаны на анализе с позиций доказательной медицины обновленной базы данных AJCC Melanoma Staging Database (данные до 2008 г.), содержащей проспективную информацию о 30 946 пациентах с I, II и III стадиями меланомы и 7972 — с IV стадией. Больные лечились в 17 крупных медицинских центрах, специализированных онкологических центрах или объединенных группах по лечению опухолей (см. приложение, доступное только онлайн).

Комитет AJCC по стадированию меланомы определял независимые прогностические факторы для категорий TNM и группировки по стадиям на основании данных литературы, а также анализа прогностических факторов базы данных AJCC Melanoma Staging Database. Статистические методы и словарные дефиниции терминов были такими же как, как и в предыдущем издании.¹ Митотический индекс анализировали впервые. Согласно рекомендациям комитета AJCC по стадированию меланомы, митотический индекс определяют при рутинном морфологическом анализе препарата и выражают количеством митозов на 1 мм² первичной опухоли.³ При статистическом анализе базы данных AJCC Melanoma Staging Database использовали практически те же методы, что и для анализа выживаемости. Продолжительность жизни рассчитывали с момента первоначальной постановки диагноза (или первого отдаленного метастаза при анализе IV стадии заболевания); цензурировали пациентов, которые были живы на момент последнего обследования или умерли без признаков меланомы. Кривые опухолеспецифической выживаемости создавали по методу «product-limit» Каплана — Мейера и сравнивали с использованием лог-рангового критерия. Многофакторный анализ про-

гностических факторов был основан на модели пропорциональных рисков Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критерии TNM 7-го издания руководства по определению стадии онкологического заболевания AJCC представлены в табл. 1, а группировка по стадиям — в табл. 2. Для вычисления выживаемости пациентов с I–IV стадией меланомы использовали обновленную базу данных Melanoma Staging Database. Подстадии для I, II и III стадий представлены на рис. 1, а критерии TNM для IV стадии — на рис. 2. Изменения в системе стадирования меланомы суммированы в табл. 3. Эти рекомендации комитета AJCC по стадированию меланомы одобрены исполнительным комитетом AJCC и комитетом по TNM Международного противоракового союза. Окончательные рекомендации по критериям стадирования меланомы будут официально введены в практику в январе 2010 г.³

Локальная меланوما (стадии I и II)

База данных AJCC Melanoma Staging Database включает проспективно полученные данные более 27 000 пациентов с меланомой I–II стадии, у которых была известна толщина опухоли и информация о наблюдении за этими больными. 5- и 10-летняя выживаемость в зависимости от стадии TNM варьировали от 97 и 93 % при T1aN0M0 до 53 и 39 % при T4bN0M0 соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1, A). Что касается подстадий, то 10-летняя выживаемость колеблется от 93 % при стадии IA до 39 % при стадии IIC ($p < 0,0001$) (рис. 1, B).

Толщина первичной опухоли. В 7-м издании рекомендации по использованию толщины меланомы для определения критерия T и группировки по стадиям не изменились; пороговые значения T определены в целых числах (1, 2 и 4 мм).

Таблица 2. Группировка меланомы кожи по стадиям

	Клиническая стадия ^a				Патоморфологическая стадия ^b		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0	IIB	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
IIC	Любая T	N > N0	M0	IIC	T1–4a	N1a	M0
					T1–4a	N2a	M0
					T1–4b	N1a	M0
					T1–4b	N2a	M0
					T1–4a	N1b	M0
					T1–4a	N2b	M0
					T1–4a	N2c	M0
					T1–4b	N1b	M0
					T1–4b	N2b	M0
					T1–4b	N2c	M0
				Любая T	N3	M0	
IV	Любая T	Любая N	M1	IV	Любая T	Любая N	M1

^a Клиническое стадирование включает микростадирование первичной меланомы и клиническую/лучевую оценку метастазов. По традиции его проводят после полного иссечения первичной меланомы и клинической оценки наличия регионарных и отдаленных метастазов.
^b Патоморфологическое стадирование включает микростадирование и патоморфологическое исследование регионарных лимфоузлов после частичной (т. е. биопсия сторожевого лимфоузла) или радикальной лимфаденэктомии. Исключение составляют пациенты со стадией 0 или IA, которым не требуется патоморфологическая оценка лимфоузлов.

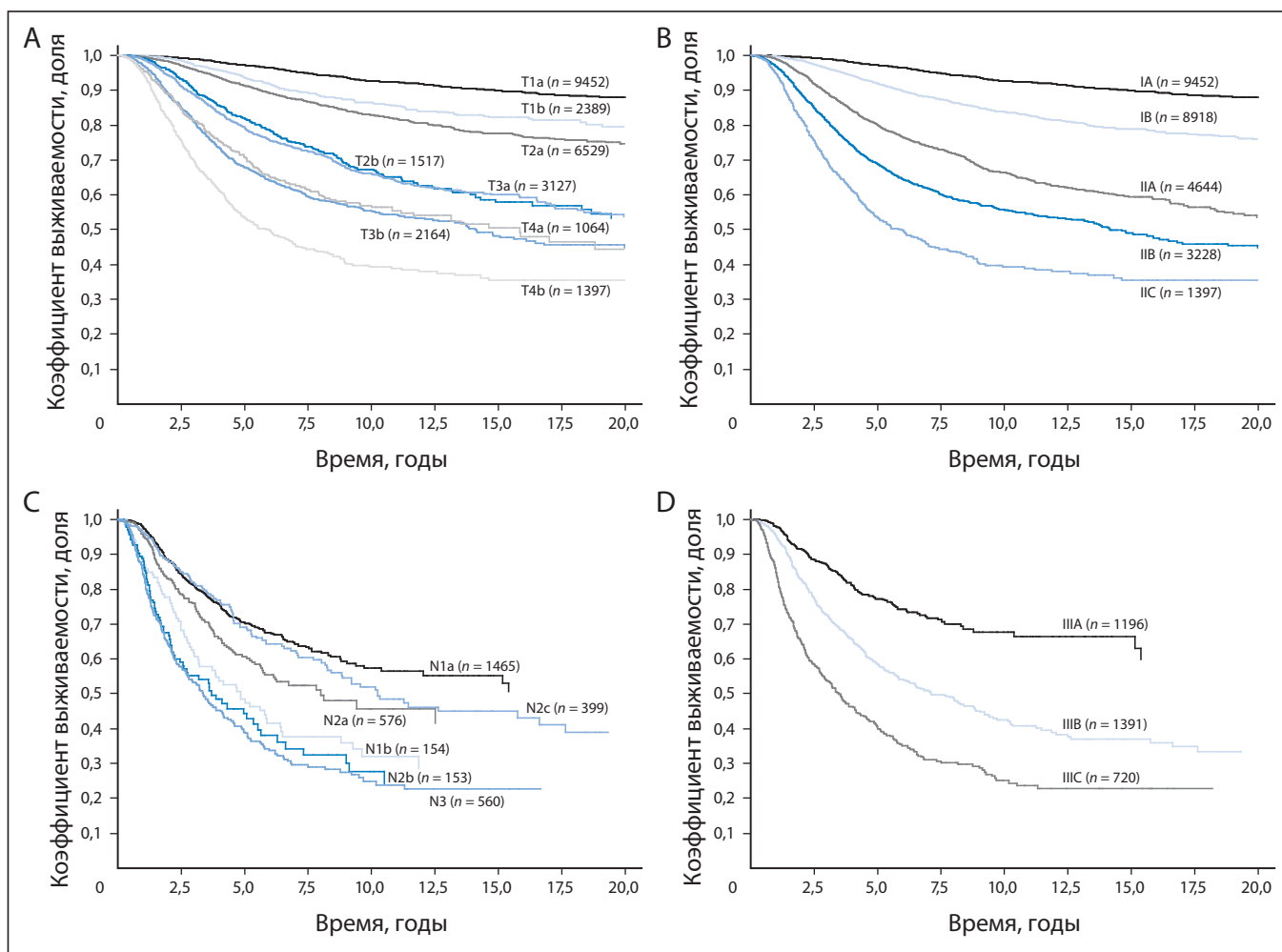


Рис. 1. Кривые выживаемости, по данным American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database, сравнивающие (А) различные категории Т и (В) группировки по стадиям для меланомы I и II стадий. Для пациентов с III стадией заболевания представлены кривые сравнивают (С) различные категории N и (D) группировку по стадиям

Согласно данным AJCC Melanoma Staging Database 2008 г., увеличение толщины опухоли сопровождалось статистически выраженным снижением 5- и 10-летней выживаемости ($p < 0,0001$). Так, 10-летняя выживаемость 11 841 пациента с T1 (толщина меланомы не более 1 мм) составила 92 %, 8046 больных с T2 (1,01–2 мм) — 80 %, 5191 больного с T3 (2,01–4 мм) — 63 % и 2461 больного с T4 (> 4 мм) — 50 % ($p < 0,0001$).

Изъязвление первичной опухоли. Рекомендации по использованию изъязвления для стадирования по TNM и группировки по стадиям тоже не изменились. При одной и той же категории T выживаемость при изъязвленной меланоме ниже, чем при опухоли без изъязвления, и очень близка к этому показателю при меланоме без изъязвления следующей, более высокой категории T. Например, 5-летняя выживаемость при меланоме без изъязвления T3a составила 79 %, а при меланоме с изъязвлением T2b — 82 %, обе опухоли относятся к стадии IIA. При меланоме без изъязвления T4a 5-летняя выживаемость составляла 71 %, а при изъязвленной меланоме T3b была практически такой же (68 %), обе опухоли относили к стадии IIB. Опухоль T4b с изъязвлением относили к стадии II C, 5-летняя выживаемость составила 53 %.

Митотический индекс первичной опухоли. Показано, что пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу, — сильный и независимый прогностический фактор выживаемости. Поэтому в 7-м издании митотический индекс первичной опухоли вошел в число обязательно определяемых показателей. Ста-

статической проверке подверглось множество пограничных значений митотического индекса; наибольшая корреляция с выживаемостью установлена для пограничного значения $1/\text{мм}^2$. По данным AJCC Melanoma Staging Database, выявлена выраженная корреляция между увеличением митотического индекса и снижением выживаемости ($p < 0,0001$). При многофакторном анализе у 10 233 пациентов с клинически локализованной меланомой митотический индекс был вторым наиболее сильным прогностическим фактором выживаемости после толщины опухоли ($\chi^2 = 79,1; p < 0,0001$).

Определение T1-меланомы. Хотя меланомы толщиной до 1 мм относят к группе с хорошим прогнозом, обнаружено, что в зависимости от вторичных характеристик (митотический индекс и изъязвление опухоли) 10-летняя выживаемость колеблется от 85 до 99 %. При многофакторном анализе 4861 случая меланом T1 толщина опухоли, митотический индекс и изъязвление были наиболее сильными прогностическими факторами выживаемости. При включении в анализ этих показателей уровень инвазии больше не имел статистической значимости (табл. 4). При меланоме T1 без изъязвления с митотическим индексом менее $1/\text{мм}^2$ 10-летняя выживаемость составляла 95 %, а при митотическом индексе $1/\text{мм}^2$ и более этот показатель снижался до 88 % ($p < 0,0001$). У 78 % пациентов с изъязвленной меланомой T1 митотический индекс был равен $1/\text{мм}^2$ и более, но 10-летняя выживаемость не менялась независимо от того, составлял ли митотический индекс менее $1/\text{мм}^2$ или $1/\text{мм}^2$ и более (85 vs 87 %; $p = 0,41$). Поэтому в соответствии с рекомендациями ко-

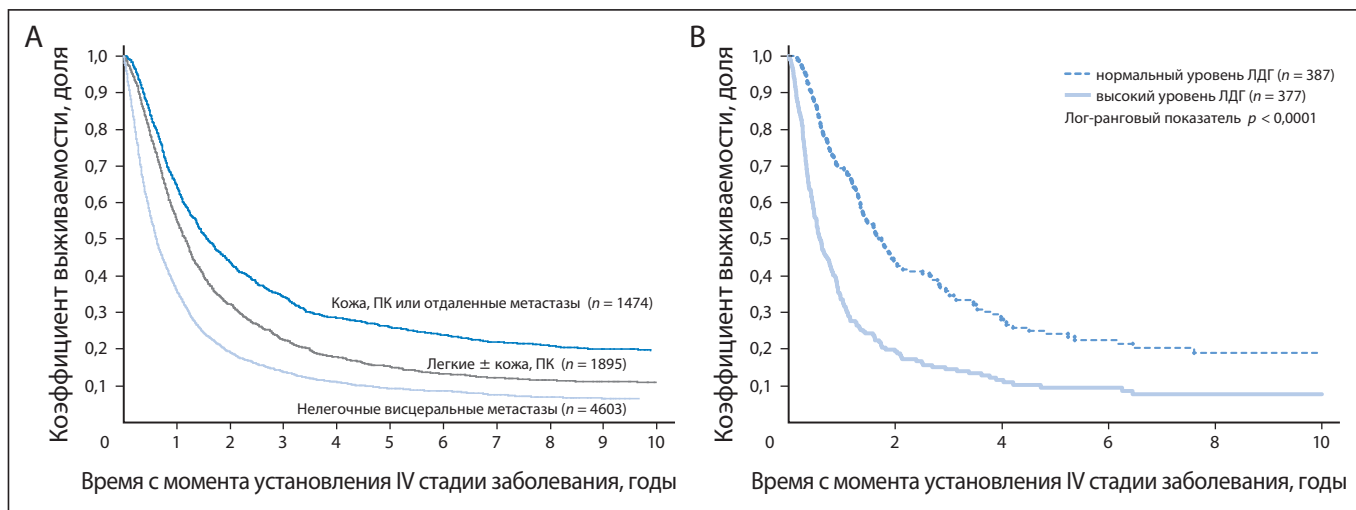


Рис. 2. Кривые выживаемости 7635 пациентов с отдаленными метастазами меланомы (стадия IV), разделенных на подгруппы по (А) локализации метастазов, (В) активности ЛДГ в сыворотке. Активность ЛДГ не используется для стратификации больных. Кривые (А) основаны только на локализации метастазов. ПК — подкожная клетчатка

митета AJCC по стадированию меланомы при определении опухоли T1b основным критерием стал митотический индекс, а не уровень инвазии по Кларку.

Поскольку при определении категории T1 митотический индекс заменил уровень инвазии, комитет AJCC по стадированию меланомы изменил критерии отнесения заболевания к стадиям T1a и T1b. Меланомы T1a (примерно 60 % пациентов с T1 в базе данных AJCC Melanoma Database) должны соответствовать трем критериям: толщина не более 1 мм, отсутствие изъязвления и митотический индекс менее 1/мм². Соответственно критерии меланомы T1b (примерно 40 % пациентов с T1) составляют: толщина опухоли не более 1 мм, по меньшей мере 1 митоз на 1 мм² или изъязвление опухоли. В отличие от 6-го издания руководства по стадированию онкологических заболе-

ваний AJCC, при меланоме T1 уровень инвазии больше не является критерием диагностики, кроме редких случаев невозможности точного определения митотического индекса.

Меланома с регионарными метастазами (стадия III)

База данных AJCC Melanoma Staging Database 2008 г. содержит информацию о 3307 больных с III стадией заболевания, у которых имеются данные для уточнения стадии. У абсолютного большинства из этих пациентов микрометастазы были обнаружены в результате биопсии сторожевого лимфоузла и последующей радикальной лимфаденэктомии. По результатам многомерного анализа базы данных по методу Кокса, наиболее важными независимыми прогностическими факторами выживаемости у таких пациентов были

Таблица 3. Различия между 6-м (2002) и рекомендованным 7-м (2009) изданием системы стадирования меланомы

Фактор	Критерии 6-го издания	Критерии 7-го издания	Комментарий
Толщина	Основная составляющая категории T	То же	Пограничные значения 1, 2 и 4 мм
Уровень инвазии	Используют только для определения меланом T1	То же	Используют только в том случае, если нельзя определить митотический индекс
Изъязвление	Включено как вторичная составляющая категорий T и N	То же	Указывает на локальное распространение заболевания; основной прогностический фактор для стадий I, II и III
Митотический индекс, митозы/мм ²	Не используется	Используют для меланомы T1	В качестве основного критерия для определения меланомы T1b используют более 1 митоза на 1 мм ²
Сателлитные метастазы	В категории N	То же	Объединены вместе с транзитными метастазами
Иммуногистохимическая диагностика метастазов в лимфоузлы	Не включена	Включена	Обязательное наличие в препарате клеток с типичной для меланомы морфологией и положительная окраска минимум на один маркер, специфичный для этой опухоли (например, HMB-45, Melan-A, MART-1)
0,2 мм — порог для определения N+	Подразумевается	Нижний порог стадирования опухоли N+ отсутствует	Отдельные клетки опухоли или их скопления диаметром менее 0,1 мм, отвечающие гистологическим или иммуногистохимическим критериям меланомы, относят к N+
Количество метастазов в лимфоузлы	Основная составляющая категории N	То же	Пороговые значения 1 vs 2–3 vs 4+ узла
Размер метастазов	Включен как вторичная составляющая категории N	То же	Скрытые (микроскопические) метастазы в лимфоузлы, выявленные при биопсии сторожевого узла vs клинически явное (макроскопическое) поражение лимфоузлов, диагностируемое при пальпации, рентгенологическом исследовании или при обнаружении макроскопического (не микроскопического) экстракапсулярного поражения в клинически неопределяемом лимфоузле
Легочные метастазы	Отдельная категория как M1b	То же	Чуть лучший прогноз, чем при других висцеральных метастазах
Увеличение сывороточной ЛДГ	Включено как вторичная составляющая категории M	То же	При повышении ЛДГ необходимо провести повторный подтверждающий анализ
Клиническое vs патоморфологическое стадирование	Результаты биопсии сторожевого лимфоузла входят в определение патоморфологического стадирования		Большая вариабельность исходов между клиническим и патоморфологическим стадированием; биопсия сторожевого лимфоузла включена в стандарт лечения пациентов и может понадобиться перед включением в клинические исследования

Таблица 4. Многофакторный анализ регрессии Кокса патоморфологических факторов категории Т для I и II стадий меланомы при наличии данных о митотическом индексе

Категория Т	Толщина опухоли		Изъязвление		Митотический индекс		Уровень инвазии по Кларку	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
T1	12,8	0,0003	3,8	0,05	20,8	< 0,0001	1,9	0,17
T2	4,9	0,03	16,2	< 0,0001	15,9	< 0,0001	0,2	0,65
T3	4,1	0,04	15,4	< 0,0001	12,2	0,0005	1,4	0,24
T4	0,2	0,69	14,2	0,0002	9,1	0,003	2,7	0,10

количество пораженных лимфоузлов, опухолевая масса на момент стадирования (т. е. макро- или микроскопическое поражение), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли и ее толщина (все значения $p < 0,001$). Эти характеристики были включены в критерии для группировки по стадиям.

5-летняя выживаемость при T1–4N1aM0 составляла 70 %, при T1–4N3M0 — 39 % ($p < 0,0001$; рис. 1, С). При отсутствии метастазов в лимфоузлы 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с метастазами внутри лимфатических сосудов (N2c) были равны 69 и 52 % соответственно (см. рис. 1, С), при сочетании метастазов в лимфатических сосудах и лимфоузлах (N3) эти показатели составили 46 и 33 % соответственно.

При IIIA, IIIB, и IIIC стадиях меланомы 5-летняя выживаемость равнялась 78, 59 и 40 % соответственно ($p < 0,0001$; рис. 1, D).

Иммуногистохимическая диагностика метастазов. Широкое распространение иммуногистохимических методов окрашивания позволяет обнаружить микрометастазы в лимфоузлы, т. е. скопления даже нескольких клеток.⁴⁻⁶ В связи с повсеместной доступностью иммуногистохимических методов выявления антигенов меланомы комитет AJCC по стадированию меланомы посчитал возможным классифицировать метастазы в лимфоузлы исключительно на основании определения маркеров меланомы этим методом. Некоторые иммуногистохимические маркеры чувствительны, но не специфичны для клеток меланомы (например, белок S100, тирозиназа), поэтому изолированный результат иммуногистохимического окрашивания будет учитываться, если диагноз установлен на основании по крайней мере одного специфического маркера (например, HMB-45, Melan-A/MART 1) и злокачественной морфологии клеток, которые можно определить при иммуногистохимическом окрашивании тканей.⁴

Меланома с отдаленными метастазами (стадия IV)

Для разделения меланомы с отдаленными метастазами на три подкатегории стадии M1 (M1a, M1b и M1c) используют локализацию метастазов и повышение активности ЛДГ в сыворотке. 1-летняя выживаемость 7972 больных с IV стадией меланомы и подкатегорией M1a составила 62 %, M1b — 53 %, M1c — 33 % ($p < 0,0001$; рис. 2, А).

Случаи с отдаленными метастазами в кожу, подкожную клетчатку или лимфоузлы и нормальной активностью ЛДГ относят к M1a; у таких больных прогноз относительно лучше, чем при метастазах в любую другую отдаленную анатомическую область (см. рис. 2, А). Пациенты с метастазами в легкие (или сочетанием метастазов в легкие и кожу либо подкожную клетчатку) и нормальным уровнем ЛДГ попадают в категорию M1b, характеризующуюся промежуточным прогнозом. При метастазах в любые внутренние органы или любой локализации с повышенной активностью ЛДГ устанавливают стадию M1c, прогноз при которой наихудший (см. рис. 2).

Повышенная активность ЛДГ. В соответствии с обновленной информацией базы данных AJCC Melanoma Staging Database повышение активности ЛДГ в сыворот-

ке — независимый высокозначимый прогностический фактор выживаемости для пациентов с IV стадией заболевания. В 2008 г., по данным AJCC Melanoma Staging Database, 1- и 2-летняя выживаемость больных с IV стадией опухоли и нормальным уровнем сывороточной ЛДГ составили 65 и 40 %, при повышении активности ЛДГ к моменту проведения стадирования — 32 и 18 % соответственно ($p < 0,0001$; см. рис. 2, В). Поэтому при IV стадии заболевания обязательно определяют уровень ЛДГ и при его повышении пациента относят к категории M1c независимо от локализации отдаленных метастазов.

Различия в выживаемости у больных в зависимости от категории M можно использовать для стратификации в клинических исследованиях, однако прогноз для всех пациентов с меланомой IV стадии остается плохим, даже при подстадии M1a. Поэтому комитет AJCC по стадированию меланомы не рекомендовал разделять IV стадию на подгруппы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологические особенности первичной опухоли — толщина, митотический индекс и изъязвление — важны для оценки прогноза и определения стадии меланомы. Это особо касается митотического индекса, который в настоящем анализе оказался сильным прогностическим фактором выживаемости.⁷⁻¹⁰ Уровень инвазии по Кларку 40 лет был неотъемлемой частью стадирования меланомы, но после включения в анализ такого сильного прогностического фактора, как митотический индекс, инвазия больше не является критерием определения стадии заболевания. Значимость этих гистологических параметров для микростадирования делает первичную биопсию важнейшим компонентом диагностики и стадирования. При подозрении на меланому методом выбора является тотальная биопсия, при которой образование иссекается вместе с 1–2 мм прилежащей неизменной кожи. Бритвенной биопсии нужно избегать. При больших новообразованиях можно применять инцизионную биопсию. В тех редких случаях, когда образование плоское и, по всей видимости, меланомой не является, можно выполнить глубокую бритвенную биопсию.¹¹ Эти критерии стадирования первичной опухоли следует использовать при всех типах роста меланомы кожи; к меланомам слизистой оболочки и глаза они неприменимы.

Согласно рекомендациям комитета AJCC по стадированию меланомы, стадирующую биопсию сторожевого лимфоузла следует выполнять пациентам, у которых результаты такой биопсии будут учитываться при планировании последующего лечения и наблюдения. В особенности эта процедура показана (и рекомендуется) соматически здоровым пациентам с меланомами T2, T3 и T4 и отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах по данным физикального исследования; больным с T1b ее выполняют выборочно.¹²⁻²¹ Использование митотического индекса для классификации тонких меланом (T1b) основано на анализе выживаемости. База данных Melanoma Staging Database не содержала достаточно информации для оценки риска клинически неопреде-

ляемых микрометастазов в лимфоузлы в этой группе больных. Однако, по предварительным данным некоторых других крупных исследований, при меланоме T1 с митотическим индексом не менее 1/мм² и толщиной не менее 0,76 мм риск скрытых метастазов в сторожевых лимфоузлах составляет примерно 10% (J. Gershenwald, личное общение, март 2009 г.). Эти данные могут быть полезны при обсуждении показаний к биопсии сторожевого лимфоузла у отдельных пациентов с меланомой T1b. Кроме того, определение стадии с помощью биопсии сторожевого лимфоузла должно быть критерием включения больных с меланомой IB и II стадий в клинические исследования новых хирургических подходов и адьювантной терапии.

Настоящая система стадирования впервые учитывает результаты длительного наблюдения за пациентами, стадия меланомы у которых установлена по результатам биопсии сторожевого лимфоузла. В соответствии с изменениями демографических характеристик у больных с меланомой в настоящее время большинство пациентов с гистологически подтвержденной меланомой III стадии не имеют клинических признаков поражения регионарных лимфоузлов, но при биопсии сторожевого лимфоузла у них обнаруживают микрометастазы. Такое улучшение стадирования дает более точную (и благоприятную) оценку выживаемости больных с меланомой IB и IIIA (см. рис. 1).

Метастазы в лимфатические сосуды (т. е. сателлитные и транзитные) — еще один критерий категории N, независимый от числа метастазов.²² В базе данных AJCC/UiCC melanoma staging database 2008 г. впервые присутствуют проспективные данные и информация о выживаемости пациентов с метастазами внутри лимфатического русла. Выживаемость у них несколько лучше, чем ранее описанная в литературе, и превышает результаты у остальных пациентов со стадией IIIB. Однако при статистическом анализе выживаемость всех пациентов в группе IIIB была очень близкой, поэтому AJCC не стал изменять критерии этой группы. Микроскопические сателлитные метастазы — это любые очаговые скопления метастатических клеток диаметром более 0,05 мм, четко отграниченные от основного инвазивного компонента меланомы нормальной дермой (не фиброзом или воспалением) и расположенные от первичной опухоли на расстоянии не менее 0,3 мм. Согласно данным литературы, выживаемость в этом случае сравнима с группой больных с сателлитными метастазами, обнаруженными при физикальном исследовании.²³⁻²⁶ Соответственно AJCC рекомендовал, чтобы этот признак раннего лимфогенного метастазирования оставался без изменения и входил в категорию N2c.

Обновленная база данных AJCC Melanoma Staging Database ясно свидетельствует о том, что повышение сывороточной активности ЛДГ — независимый высокозначимый прогностический фактор выживаемости или исхода IV стадии опухоли. Кроме того, этот показатель был среди наиболее независимых прогностических факторов снижения выживаемости во всех опубликованных исследованиях, в которых применялся многофакторный анализ, даже после учета локализации и количества метастазов.²⁷⁻³⁰

Механизмы и причины повышения активности изоферментов ЛДГ неизвестны, а характер такого повышения неспецифичен относительно увеличения различных изоферментов. У больных с повышением активности ЛДГ в сыворотке к моменту установления IV стадии заболевания выживаемость значительно снижена. Поэтому при увеличении активности ЛДГ выше нормы во время стадирования пациентам с отдаленными метастазами устанавливают стадию M1c, независимо от локализации метастазов.

Ранее в качестве важного прогностического фактора использовали число отдаленных метастазов.^{27,31,32} Значимость этого показателя также была подтверждена предварительным многофакторным анализом базы данных AJCC Melanoma Staging Database. Однако данный показатель не вошел в систему стадирования из-за существенной вариабельности диагностических методов поиска отдаленных метастазов в учреждениях, предоставивших данные, — от обычной рентгенографии грудной клетки до КТ высокого разрешения с двойным контрастированием, ПЭТ/КТ и/или МРТ.

У больных с метастазами из неустановленного первичного очага определить стадию заболевания трудно. Если это метастазы в лимфоузлы и адекватное обследование не выявило метастазов других локализаций, то предполагают, что они регионарные (стадия III вместо IV). В таких случаях прогноз и течение заболевания такие же, если не лучше, чем при аналогичной стадии и известном первичном очаге меланомы.^{33,34} При наличии только локализованных метастазов в кожу или подкожную клетчатку их также относят к регионарным (т. е. стадия III вместо IV), если адекватное обследование не выявило метастазов других локализаций. Единичный метастаз в кожу из невыявленного первичного очага должен исследовать опытный патоморфолог, чтобы подтвердить, что данное поражение не является вариантом первичной меланомы, особенно опухолью с признаками частичной регрессии. Все другие метастазы (т. е. висцеральные метастазы из невыявленного первичного очага) относят к IV стадии, используя критерии M1, описанные выше, которые отражают локализацию опухолевых очагов и активность ЛДГ в сыворотке.

Наконец, прогностические факторы меланомы, входящие в систему стадирования, должны быть критериями первичной стратификации и отчета о конечных результатах в клинических исследованиях. Использование постоянного набора критериев облегчит составление отчета об исходах лечения, повысит сравнимость клинических исследований и, тем самым, ускорит прогресс мультидисциплинарного подхода к лечению меланомы.

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:** Merrick I. Ross, PharmAdura (C); Vernon K. Sondak, Schering-Plough (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Charles M. Balch, Schering-Plough; Jeffrey E. Gershenwald, Schering-Plough; Alexander M. Eggermont, Schering-Plough; John M. Kirkwood, Schering-Plough; Kelly M. McMasters, Schering-Plough; Merrick I. Ross, Schering-Plough, Genentech, PharmAdura; Vernon K. Sondak, Schering-Plough **Средства на исследование:** Jeffrey E. Gershenwald, American Joint Committee on Cancer; Alexander M. Eggermont, Schering-Plough; John M. Kirkwood, Schering-Plough; Kelly M. McMasters, Schering-Plough **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak

Предоставление материалов исследования или больных: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, John F. Thompson, Michael B. Atkins, Daniel G. Coit, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Merrick I. Ross, Vernon K. Sondak

Сбор и обработка данных: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, John F. Thompson, Michael B. Atkins, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Donald L. Morton, Vernon K. Sondak

Анализ и интерпретация данных: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, John F. Thompson, Michael B. Atkins, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak

Подготовка рукописи: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak

Окончательное одобрение рукописи: Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, Vernon K. Sondak

ЛИТЕРАТУРА

1. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19:3635-3648, 2001
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19:3622-3634, 2001
3. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, NY, Springer, 2009
4. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, et al: Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 35:433-444, 2008
5. Scolyer RA, Mihm MC Jr, Cochran AJ: Pathology of melanoma, in Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, et al (eds): *Cutaneous Melanoma*. St. Louis, MO, Quality Medical Publishing, 2009, pp 205-250
6. Spanknebel K, Coit DG, Bielgk SC, et al: Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: Recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol* 29:305-317, 2005
7. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al: Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 25:1129-1134, 2007
8. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al: Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 12:449-458, 2005
9. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, et al: The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 11:426-433, 2004
10. Busam KJ: The prognostic importance of tumor mitotic rate for patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 11:360-361, 2004
11. Sober AJ, Balch CM: Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 14:274-275, 2007
12. Balch CM, Cascinelli N: Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 355:1370-1371, 2006

13. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, et al: Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 60:872-875, 2009
14. Carlson GW, Murray DR, Hestley A, et al: Sentinel lymph node mapping for thick (> or = 4-mm) melanoma: Should we be doing it? *Ann Surg Oncol* 10:408-415, 2003
15. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al: Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: The WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 7:469-474, 2000
16. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: Two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 24:4464-4471, 2006
17. Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, et al: Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 7:160-165, 2000
18. Dessureault S, Soong SJ, Ross MI, et al: Improved staging of node-negative patients with intermediate to thick melanomas (> 1 mm) with the use of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 8:766-770, 2001
19. Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, et al: Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: Importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol* 9:637-645, 2002
20. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al: Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17:976-983, 1999
21. Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, et al: Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 10:569-574, 2003
22. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al: Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 15:1039-1051, 1997
23. Balch CM: Microscopic satellites around a primary melanoma: Another piece of the puzzle in melanoma staging. *Ann Surg Oncol* 16:1092-1094, 2009
24. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, et al: Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: Implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol* 16:1176-1183, 2009

25. Rao UN, Ibrahim J, Flaherty LE, et al: Implications of microscopic satellites of the primary and extracapsular lymph node spread in patients with high-risk melanoma: Pathologic corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. *J Clin Oncol* 20:2053-2057, 2002
26. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, et al: The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol* 141:739-742, 2005
27. Neuman HB, Patel A, Ishill N, et al: A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol* 15:2034-2041, 2008
28. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, et al: Prognostic factors that determine the long-term survival of patients with unresectable metastatic melanoma. *Cancer Invest* 26:624-633, 2008
29. Keilholz U, Martus P, Punt CJ, et al: Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: Second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFNalpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *Eur J Cancer* 38:1501-1511, 2002
30. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al: Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18:3782-3793, 2000
31. Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181:193-201, 1995
32. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al: A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1:126-134, 1983
33. Cormier JN, Xing Y, Feng L, et al: Metastatic melanoma to lymph nodes in patients with unknown primary sites. *Cancer* 106:2012-2020, 2006
34. Lee CC, Faries MB, Wanek LA, et al: Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol* 26:535-541, 2008

Children's Oncology Group; Department of Pediatrics, Division of Hematology, Oncology, and Blood and Marrow Transplant, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, BC; Cook Children's Medical Center, Hematology and Oncology, Fort Worth; Pediatric Hematology and Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; Phyllis and David Komansky Center for Children's Health, Weill Cornell Medical Center, New York; Department of Pediatrics, New York University Medical Center, New York, NY; Department of Pediatrics and University of Florida Shands Cancer Center, University of Florida College of Medicine; Children's Oncology Group Statistics and Data Center, and the Department of Epidemiology and Health Policy Research, University of Florida, Gainesville, FL; Department of Preventive Medicine, University of Southern California; Hematology and Oncology Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles; Children's Oncology Group Coordinating Center, Arcadia, CA; Pediatric Hematology and Oncology, The Children's Hospital and University of Colorado Cancer Center, Aurora, CO; Stem Cell Transplantation, Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Cincinnati; Department of Pathology, The Ohio State University, Columbus, OH; Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA; Department of Radiation Oncology, Nova Scotia Cancer Centre and Dalhousie University, Halifax, NS; Midwest Children's Cancer Center, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin and Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI; University of Alabama at Birmingham, Birmingham AL; and Department of Pathology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.

Получено 25 ноября 2008 г.; одобрено 28 апреля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 5 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

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 Kirk R. Schultz, MD, Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation, University of British Columbia, V.C.'s Children's Hospital, 4480 Oak St, Vancouver, BC, V6H 3V4, Canada; e-mail: kschultz@interchange.ubc.ca.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2731-5175/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2514

Увеличение ранней бессобытийной выживаемости при применении иматиниба у детей с острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой: исследование Children's Oncology Group

Kirk R. Schultz, W. Paul Bowman, Alexander Aledo, William B. Slayton, Harland Sather, Meenakshi Devidas, Chenguang Wang, Stella M. Davies, Paul S. Gaynon, Michael Trigg, Robert Rutledge, Laura Burden, Dean Jorstad, Andrew Carroll, Nyla A. Heerema, Naomi Winick, Michael J. Borowitz, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, Bruce Camitta

РЕФЕРАТ

Цель

Иматиниба мезилат — таргетный препарат, который можно использовать для лечения прогностически наиболее неблагоприятного варианта острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей — с филадельфийской хромосомой (Ph+).

Характеристика больных и методы исследования

Исследование проведено с целью установить, улучшает ли иматиниб (340 мг/м²/сут) в сочетании с интенсивной химиотерапией исход Ph+ ОЛЛ у больных в возрасте 1–21 года ($n = 92$) и отличаются ли побочные эффекты такого лечения и аналогичной химиотерапии без иматиниба в группе больных с Ph+ ОЛЛ ($n = 65$). Больные, получавшие иматиниб, были разделены на пять подгрупп, в каждой из которых длительность непрерывного применения препарата до начала поддерживающей терапии была разной и увеличивалась от 42 (1-я подгруппа, $n = 7$) до 280 дней (5-я подгруппа, $n = 50$). Больным, имевшим совместимых по HLA доноров-сблингов, проводили трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) крови или костного мозга, после которой назначали 6-месячный курс лечения иматинибом.

Результаты

Непрерывное применение иматиниба улучшило исход ОЛЛ в 5-й подгруппе больных, в которой 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила $80 \pm 11\%$ (95%-й доверительный интервал [ДИ] 64–90%), что более чем вдвое превысило исторический контроль ($35 \pm 4\%$; $p = 0,0001$). 3-летняя БСВ у больных 5-й подгруппы, получавших химиотерапию + иматиниб ($88 \pm 11\%$; 95% ДИ 66–96%) или ТГСК ($57 \pm 22\%$; 95% ДИ 30,4–76,1%), оказалась сходной. Значительного усиления побочных эффектов в связи с добавлением иматиниба к интенсивной химиотерапии не отмечалось. Повышение БСВ в 5-й подгруппе, в которой суммарная доза иматиниба была максимальной, обусловлено, по-видимому, влиянием на исход лечения минимальной остаточной болезни.

Заключение

Иматиниб в сочетании с интенсивной химиотерапией повышает 3-летнюю БСВ у детей и подростков с Ph+ ОЛЛ, не приводя к значительному усилению побочных эффектов. Сочетание ТГСК с иматинибом не имеет преимуществ перед ТГСК в самостоятельном виде. Для оценки влияния данного лечения на долгосрочную БСВ и возможности замены ТГСК химиотерапией в сочетании с иматинибом необходимы дальнейшие исследования.

J Clin Oncol 27:5175-5181. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования по оценке разных методов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у больных из разных групп риска, в т. ч. проведенных Children's Oncology Group (COG), позволили значительно увеличить продолжительность жизни детей и подростков с ОЛЛ. Однако в отдельных группах больных прогноз ОЛЛ все еще остается неблагоприятным.¹ Хотя филадельфийская хромосома (Ph+) или химерный ген, возникшие в результате мутации t(9;22), имеются только у 3–5% детей с ОЛЛ, интенсивная химиотерапия оказывается эффективной менее чем у 40% больных этой группы.²⁻⁵

Выявление тирозинкиназной активности у белка BCR-ABL, кодируемого геном с мутацией t(9;22), легло в основу разработки селективного ингибитора тирозинкиназы — иматиниба мезилата.⁶⁻⁸ Исследования, проведенные у взрослых, показали высокую эффективность препарата при хронической фазе и фазе бластного криза Ph+ хронического миелолейкоза. При использовании иматиниба для монотерапии Ph+ ОЛЛ наблюдались частые ремиссии, однако они длились не более нескольких месяцев, сменяясь рецидивами.⁸⁻¹¹ Иматиниб при ежедневном приеме внутрь в дозе 260–570 мг/м²/сут хорошо переносится детьми и подростками с лейкозом.¹² Среди побочных эффектов иматиниба у детей

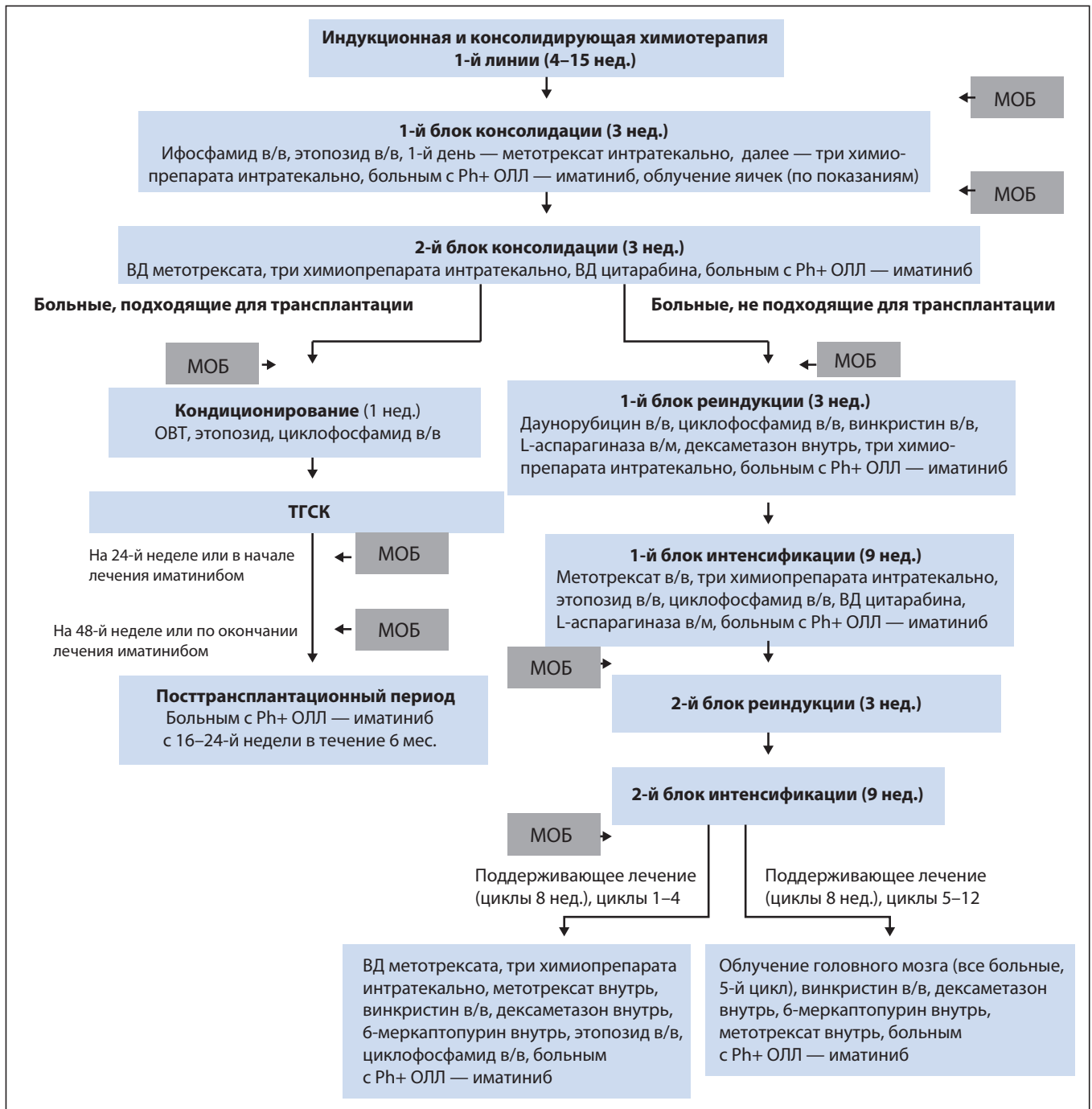


Рис. 1. Схема лечения по протоколу COG AALL0031. До включения в исследования больным в течение 4–6 нед. проводили трех- или четырехкомпонентную индукционную химиотерапию в соответствии с протоколом объединенной педиатрической группы (Children's Cancer Group и Pediatric Oncology Group). ВД — высокие дозы, ОВТ — облучение всего тела

и взрослых чаще всего отмечаются отеки, увеличение массы тела, а также токсическое действие на костный мозг, печень, кишечник и кожу. Эти побочные эффекты не служат поводом к отмене препарата и обычно устраняются снижением дозы.^{6,15} У взрослых иматиниб использовался в сочетании с циклофосфамидом, винкристином, доксорубицином и дексаметазоном с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК),¹⁴ однако его эффективность и переносимость в составе полихимиотерапии у детей неизвестны. Показано также, что иматиниб может улучшать исход Ph+ ОЛЛ после аллогенной ТГСК.¹⁵

В исследование COG AALL0031 были включены дети с Ph+ и Ph- ОЛЛ из группы очень высокого риска, к которой относят больных с ожидаемой 5-летней бессобытийной выживаемостью (БСВ) после стандартной химиотерапии менее 45%. В основу режима химиотерапии были положены ранее разработанные стратегии.^{16–18} Согласно им, лечение начина-

ли с 4-недельного курса стандартной индукционной химиотерапии и продолжали по протоколу AALL0031, включавшему интенсивную консолидирующую химиотерапию с последующим переходом на поддерживающее лечение (рис. 1). Больным Ph+ ОЛЛ из первых четырех подгрупп ($n = 44$) иматиниб ($340 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) назначали 3-недельными циклами, число которых постепенно увеличивали (рис. 2; см. также приложение, доступное только онлайн), а больные 5-й подгруппы ($n = 50$) принимали его непрерывно. Циклы поддерживающего лечения иматинибом с 5-го по 12-й проводили в прерывистом режиме (прием препарата в течение 2 нед. с 2-недельным перерывом). Больным, имевшим совместимых по HLA доноров-сиблингов, после первых двух циклов лечения по протоколу AALL0031 выполняли ТГСК. Для оценки побочных эффектов иматиниба в протокол AALL0031 было включено 66 больных с Ph- ОЛЛ из группы очень высокого риска, получавших идентичную химиотерапию без иматиниба.

Лечение	Конс. 1 (3 нед.)	Конс. 2 (3 нед.)	Реинд. 1 (3 нед.)	Интенс. 1 (9 нед.)	Реинд. 2 (3 нед.)	Интенс. 2 (9 нед.)	Под. 1–4 (циклы 8 нед.)	Под. 5–12 (циклы 8 нед.)
Подгруппа 1				Иматиниб (3 нед.)		Иматиниб (3 нед.)	Иматиниб (3 нед.)	Иматиниб (2 нед. каж- дые 4 нед.)
Подгруппа 2		Иматиниб (3 нед.)	Иматиниб (3 нед.)		Иматиниб (3 нед.)		Иматиниб (3 нед.)	Иматиниб (2 нед. каж- дые 4 нед.)
Подгруппа 3	Иматиниб (3 нед.)				Иматиниб (3 нед.)		Иматиниб (3 нед.)	Иматиниб (2 нед. каж- дые 4 нед.)
Подгруппа 4	Иматиниб (3 нед.)							Иматиниб (2 нед. каж- дые 4 нед.)
Подгруппа 5	Иматиниб в непрерывном режиме							Иматиниб (2 нед. каж- дые 4 нед.)

Рис. 2. Включение иматиниба в последовательные блоки химиотерапии. Иматиниб назначали в дозе 340 мг/м²/сут (голубые ячейки) в течение 21 дня (1–4-я подгруппа); 1–4-й курс поддерживающей терапии состоял из 3-недельных блоков, 5–12-й курс — из 2-недельных блоков каждые 4 нед. В 5-й подгруппе иматиниб применяли в непрерывном режиме, за исключением 5–12-го курса поддерживающей терапии, когда препарат назначали блоками по 2 нед. каждые 4 нед. Ячейки голубого цвета показывают блоки, во время которых больные принимали иматиниб. Конс. — консолидация, Реинд. — реиндукция, Интенс. — интенсификация, Под. — поддерживающее лечение

Первые результаты исследования AALL0031 показали хорошую переносимость иматиниба и повышение 3-летней БСВ по сравнению с историческим контролем. Аллогенная ТГСК от совместимого по HLA родственного донора не оказывала значительного влияния на раннюю выживаемость.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Для участия в исследовании COG AALL0031 отбирали пациентов с ОЛЛ очень высокого риска в возрасте 1–21 год. Набор больных продолжался с 14 октября 2002 г. по 20 октября 2006 г. В связи с задержкой, вызванной определением маркеров очень высокого риска (филадельфийская хромосома, гиподиплоидия и неэффективность индукционной терапии), подходящие пациенты включались в протокол с гистологически подтвержденным ОЛЛ после 4-недельной индукционной химиотерапии. Индукционная химиотерапия ограничивалась комбинацией винкристина, аспарагиназы, преднизона или дексаметазона с дауномицином либо без него или комбинацией преднизона либо дексаметазона и аспарагиназы с дауномицином или без него. Критерии очень высокого риска включали: 1) выявление филадельфийской хромосомы t(9;22)(q34;q11.2) посредством стандартного или молекулярного цитогенетического анализа либо обнаружение транскриптов химерного гена BCR-ABL с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией; 2) гиподиплоидию с числом хромосом менее 44 или индексом ДНК < 0,8; 3) любые реаранжировки в гене *MLL* в сочетании с медленным ранним ответом на лечение, который определяли как 5 % бластов и более в костном мозге после окончания индукционной химиотерапии, выявляемых с помощью многопараметрической проточной цитометрии и/или наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) с числом опухолевых клеток 0,1 % и более;^{19,20} 4) неудачу индукционной химиотерапии. Последнюю определяли как наличие выявляемых с помощью гистологического исследования 25 % бластов и более (состояние костного мозга М3) через 4 нед. после начала индукционной терапии, 5–25 % бластов (состояние костного мозга М2) или МОБ с числом бластов 1 % и более, выявляемых методом проточной цитометрии, по окончании индукционной химиотерапии с последующим состоянием костного мозга М2 или М3 либо МОБ с числом бластов 1 % и более после дополнительных 2 нед. индукционной терапии (неудача индукционной терапии М2/М2). До включения в протокол AALL0031 больные не проходили лечение иматинибом. Все пациенты с Ph+ ОЛЛ вошли в контрольную группу для оценки побочных эффектов иматиниба.

Схема лечения

Все пациенты, включенные в исследование, прошли не менее двух блоков консолидации (см. рис. 1). Больным, имевшим совместимых по HLA родственных доноров, по окончании этих блоков провели ТГСК. Общая продолжительность химиотерапии у больных без ТГСК составила около 27 мес. Исследование было одобрено Национальным институтом рака США и этическими советами учреждений, входящих в COG. В соответствии с федеральным законодательством от больных и/или их родителей было получено информированное согласие в письменной форме и устное подтверждение.

Терапия иматинибом

Иматиниб в дозе 340 мг/м²/сут включали в схему лечения больных Ph+ ОЛЛ постепенно, оценивая побочные эффекты

в каждой подгруппе до начала набора в следующую подгруппу, как показано на рис. 2. В каждую подгруппу вошло 12 пациентов, за исключением 1-й подгруппы ($n = 7$), набор в которую был прекращен раньше на основании опубликованных данных о приемлемой переносимости иматиниба в сочетании с высокими дозами метотреката.¹⁰ 5-я подгруппа была расширена до 50 больных для более точной оценки результатов. При численности подгруппы в 12 человек и 90%-м доверительном интервале (ДИ) $1/2$ поля допуска составляет около 24 %, что означает, что истинная БСВ может быть на 24 % выше или ниже в зависимости от полученного значения. Увеличение численности 5-й подгруппы привело к снижению $1/2$ поля допуска до 12 %, что обеспечило допустимую точность данных. Суммарная длительность приема иматиниба до начала поддерживающего лечения составила 42 дня в 1-й подгруппе, 63 дня — во 2-й ($n = 17$), 84 дня — в 3-й, 126 дней — в 4-й ($n = 22$) и 280 дней в 5-й подгруппе ($n = 44$). Кроме того, больные всех подгрупп дополнительно принимали иматиниб в течение 336 дней во время 12 циклов поддерживающей терапии (см. рис. 2). Пациенты, которым в соответствии с протоколом провели ТГСК, начинали принимать иматиниб на 16–24-й неделе после ТГСК, когда абсолютное число нейтрофилов достигало 750/мкл и более, а тромбоцитов — 75 000/мкл и более, и продолжали прием в течение 24 нед. Начальная доза иматиниба составляла 230 мг/м²/сут. В отсутствие побочных эффектов III–IV степени дозу через 28 дней увеличивали до 340 мг/м²/сут.

Оценка побочных эффектов

Для сбора данных по нежелательным явлениям и клинически значимым отклонениям от нормы в лабораторных показателях использовали стандартные терминологические критерии (версия 2.0), разработанные Национальным институтом рака США. В дополнение к стандартным отчетам о нежелательных явлениях были составлены экспресс-отчеты по схеме Национального института рака AdEER (Adverse Event Expedited Reporting System) и отчеты MedWatch (для информирования Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США о нежелательных явлениях, вызванных коммерческими препаратами). Включение в протокол исследования группы больных с Ph+ ОЛЛ, получавших аналогичную химиотерапию без иматиниба, позволило проводить прямое сравнение пациентов, получавших идентичную базовую химиотерапию с иматинибом и без него.

Выявление минимальной остаточной болезни

Выявление МОБ проводили с помощью многопараметрической проточной цитометрии в момент включения больного в исследование (после завершения стандартной индукционной химиотерапии), а также после первого и второго блоков консолидации в одной центральной лаборатории.²¹ На момент включения в исследование материал для анализа был доступен у 119 (89 %) из 133 больных.

Статистический анализ

В качестве основного изучаемого показателя использовали БСВ, т. е. время между включением в исследование и первым событием (неудача индукционной химиотерапии, рецидив, второе злокачественное новообразование или смерть) или последним контактом с больным. Для настоящего анализа база данных исследования AALL0031 была закрыта 31 октября 2008 г. В отсутствие неудач лечения больных цензурировали на день последнего визита. Оценку БСВ проводили методом Каплана—Мейера,²² ошибку среднего —

методом, описанным в работе Peto и Peto.²³ Для сравнения кривых выживаемости в разных группах использовали лог-ранговый критерий. Сравнение показателей МОБ и побочных эффектов в разных группах проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для сравнения продолжительности лечения в разных группах применяли *t*-тест для двух выборок. В качестве исторического контроля использовали данные, полученные Pediatric Oncology Group у Ph-положительных пациентов острым про-В-лимфобластным лейкозом в стадии ремиссии в исследованиях ALinC 14 (POG8602), ALinC 15 (POG9005 и 9006) и ALinC 16 (POG9201, 9405, 9406 и 9605) в период с января 1986 г. по ноябрь 1999 г. Хотя в группу исторического контроля входили больные, перенесшие родственную или неродственную ТГСК, отношение их числа к числу больных, получивших только химиотерапию, неизвестно. Случаи неудачи индукционной химиотерапии из группы исторического контроля были исключены. В качестве исторического контроля для сравнения с группой пациентов, перенесших родственную ТГСК, использовали данные об исходах Ph+ ОЛЛ у лиц, перенесших родственную ТГСК и получавших лечение в соответствии с протоколом Children's Cancer Group (CCG 1921).²⁴ Данная контрольная группа не отличалась от группы больных, перенесших родственную ТГСК в рамках настоящего исследования, по возрасту, полу и числу лейкоцитов в крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

В исследование включили 160 больных. Двое из них в связи с неправильным заполнением информированного согласия были исключены. У 93 из оставшихся 158 больных обнаружена филадельфийская хромосома, у 41 — насчитывалось менее 44 хромосом, у 22 больных с Ph-ОЛЛ индукционная терапия закончилась неудачей и у 2 — обнаружена перестройка в гене *MLL* и зафиксирован медленный ранний ответ на лечение. У 9 из 93 больных с Ph+ в пяти подгруппах до включения в протокол AALL0031 индукционная химиотерапия закончилась неудачей (состояние костного мозга в конце лечения — М3), один больной с состоянием костного мозга после индукционной химиотерапии M2/M2 был исключен из исследования. Один из включенных в исследование больных с Ph+ ОЛЛ из 1-й подгруппы был недоступен для обследования. Медиана возраста на момент постановки диагноза в группе Ph+ ОЛЛ составила 10 лет (диапазон 1,3–10 лет). 59 (64 %) из 92 больных с Ph+ ОЛЛ были мальчики и 69 (75 %) — белые. Медиана числа лейкоцитов на момент постановки диагноза составила 27 000/мкл (диапазон 1800–638 000/мкл). Демографические показатели были примерно такими же, как и у больных с Ph+ ОЛЛ в предыдущих исследованиях COG. Данные пациентов с Ph+ ОЛЛ, у которых индукционная химиотерапия была неудачной ($n = 10$), включались в анализ только для сравнения исхода Ph+ ОЛЛ при неудачной и удачной индукционной химиотерапии. Существовало опасение, что отсутствие в исследовании AALL0031 больных с неродственной ТГСК исказит его результаты. Для решения этого вопроса мы рассмотрели данные 34 больных с Ph+ ОЛЛ, включенных в протокол исследования AALL0232 по изучению ОЛЛ высокого риска и прошедших тестирование на филадельфийскую хромосому, и рекомендовали включить в протокол AALL0031 тех из них, у кого эта хромосома обнаруживалась. Хотя настоящее исследование AALL0031 не требовало включения в протокол дополнительных участников, в него все же вошло 24 (71 %) из 34 больных с Ph+ ОЛЛ, исходно включенных в протокол AALL0232. Это убедительно доказывает, что отсутствие возможности неродственной ТГСК в большинстве случаев не влияло на решение о включении пациента в исследование AALL0031.

Влияние иматиниба в сочетании с интенсивной химиотерапией на раннюю БСВ

3-летняя БСВ больных из 5-й подгруппы, получавших иматиниб в непрерывном режиме, включая перенесших родственную ТГСК, составила $80,5 \pm 11,2\%$ (95% ДИ 64,5–89,8 %). Это значительно превышает показатели исторического контроля, рассчитанные после исключения из предыдущих исследований больных с неудачной индукционной химиотерапией ($n = 120$; 3-летняя БСВ $35,0 \pm 4,4\%$; $p < 0,0001$; рис. 3), и данные по 267 детям с Ph+ ОЛЛ, полученные в других исследованиях (2-летняя БСВ 40,9 %; 95% ДИ 35,5–46,3 %).⁵

Побочные эффекты иматиниба в сочетании с интенсивной химиотерапией

Во время каждого блока химиотерапии проводилось прямое сравнение побочных эффектов в группах больных ОЛЛ очень высокого риска, получавших (Ph+) и не получавших иматиниб. Иматиниб не назначали больным с гиподиплоидией, неудачей индукционной химиотерапии и Ph-положительным пациентам, не получавшим иматиниб в предыдущих блоках химиотерапии. Анализ, проведенный в середине исследования, показал более частое повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) во время 2 (7 из 42 vs 1 из 27), 5 (10 из 25 vs 5 из 18) и 6-го циклов (9 из 24 vs 4 из 13) поддерживающей терапии у больных, принимавших иматиниб. В связи с повышением активности АлАТ длительность приема иматиниба во время каждого из 4-недельных циклов поддерживающей терапии была уменьшена с 21 до 14 дней. Дальнейший анализ показал, что после сокращения курса лечения иматинибом во время 5–12-го блоков поддерживающей химиотерапии частота повышения активности АлАТ III степени и более составила 28 % (11 из 40) по сравнению с 54 % (17 из 31) до внесения этого изменения ($p = 0,01$).

На большинстве этапов лечения побочные эффекты минимум III степени у больных с Ph+ и Ph- встречались почти с одинаковой частотой. Значительные различия наблюдались во время 2-го курса реиндукции и 2-го курса консолидации. В первом случае речь шла о частоте инфекций на фоне нейтропении III–IV степени (19,6 % [10 из 51] в группе больных, получавших иматиниб, vs 2,2 % [1 из 43] в группе больных, не получавших его ($p = 0,01$); во втором — о снижении абсолютного числа лейкоцитов ($p = 0,02$) и более частом развитии гипокалиемии в группе лечения иматинибом ($p = 0,04$).

В качестве общего маркера токсичности иматиниба провели сравнение длительности каждого из первых четырех блоков в группах больных с Ph+ и Ph-. Выраженных различий

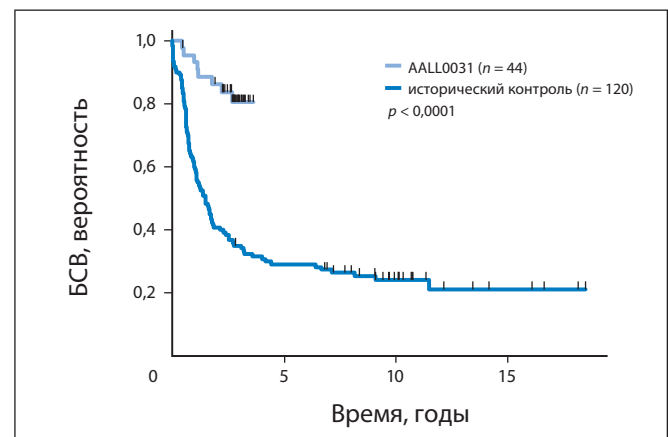


Рис. 3. Ранняя БСВ у больных с Ph+ ОЛЛ при лечении иматинибом. Больные 5-й подгруппы ($n = 44$) сравниваются с больными, получавшими лечение по протоколам POG ALinC 14, 15 и 16 с января 1986 г. по ноябрь 1999 г. ($n = 120$)

в длительности 2-го курса консолидации и 1-го курса реиндукции не было. Однако в группе лечения иматинибом 1-й курс консолидации и 1-й курс реиндукции были начаты значительно позднее (соответственно $23,7 \pm 3,3$ vs $22,3 \pm 3,5$ дня и $31,9 \pm 10,4$ vs $27,7 \pm 8,5$ дня; $p = 0,03$). Значительных побочных эффектов иматиниба после ТГСК не отмечалось.

Влияние иматиниба в сочетании с родственной ТГСК на БСВ

21 больному (8 из 39 в 1–4-й подгруппе и 13 из 44 в 5-й подгруппе) провели родственную ТГСК. В группе больных, получавших иматиниб в течение 6 мес. после родственной ТГСК, 3-летняя БСВ ($56,6 \pm 21,5\%$) была примерно такой же, как в сопоставимой группе исторического контроля из исследования CCG 1921, в которой ТГСК проводили без последующего лечения иматинибом (3-летняя БСВ $66,7 \pm 15,7\%$; $n = 9$; $p = 0,80$).²⁴ Клиники, проводившие лечение, в нарушение протокола перевели 11 (13%) из 82 пациентов с Ph+ на альтернативную ТГСК (от неродственных или несовместимых по HLA доноров). Анализ исходов в 5-й подгруппе ($n = 31$), включая 6 больных с альтернативной ТГСК, показал, что 3-летняя БСВ $86,8 \pm 10,0\%$ не отличалась от таковой после исключения из анализа этих 6 больных (3-летняя БСВ $87,7 \pm 10,9\%$). Выявленных различий в 3-летней БСВ между пациентами 5-й подгруппы ($n = 25$; $87,7 \pm 10,9\%$; 95% ДИ $66,4$ – $95,8\%$), пациентами ($n = 21$), перенесшими родственную ТГСК ($56,6 \pm 21,5\%$; 95% ДИ $30,4$ – $76,1\%$), и пациентами ($n = 11$), перенесшими альтернативную ТГСК ($71,6 \pm 19,0\%$; 95% ДИ $35,0$ – $89,9\%$; $p = 0,14$), не обнаружено (рис. 4). Эти три группы были сходны по возрасту больных на момент постановки диагноза, полу и расовой принадлежности. При сравнении 9 пациентов с Ph+, у которых индукционная химиотерапия к моменту включения в исследование оказалась неудачной (более 25% бластов по окончании курса; рис. 5), с оставшимися 82 пациентами с Ph+ из всех подгрупп лечения значимых различий в 3-летней БСВ не обнаружено ($50 \pm 35,4$ vs $66,2 \pm 7,4\%$; $p = 0,27$), несмотря на небольшое число больных.

Оценка факторов риска, влияющих на исход Ph+ ОЛЛ

Мы проанализировали ряд факторов и оценили их влияние на исход лечения Ph+ ОЛЛ. Анализ в группах высокого и среднего риска, по классификации Национального института рака США, не выявил значимых различий в 3-летней БСВ ($58,6 \pm 8,4$ vs $82,8 \pm 11,5\%$; $p = 0,09$). Даже при анализе

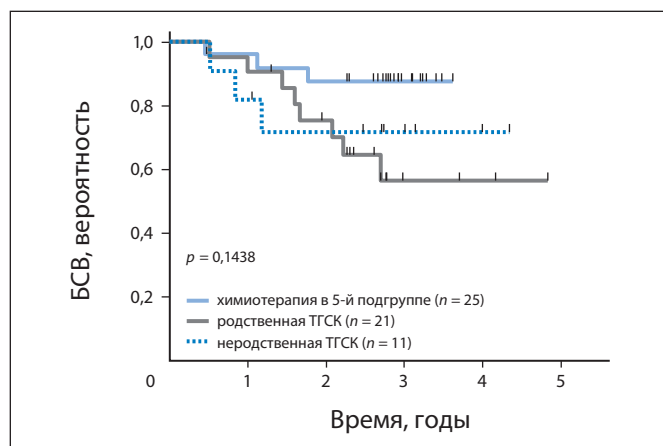


Рис. 4. Сравнение БСВ больных 5-й подгруппы, получавших только химиотерапию, больных с родственной ТГСК и больных с неродственной ТГСК. Больные 5-й подгруппы сравниваются с больными, перенесшими ТГСК от совместимых по HLA доноров-сблингов (8 из 39 в 1–4-й подгруппе, 13 из 44 в 5-й подгруппе), и с 11 из 83 больных, исключенными из протокола после ТГСК от альтернативного донора. Больные, получавшие лечение по протоколу, принимали иматиниб $340 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в течение 6 мес., начиная с 4–6-го месяца после ТГСК

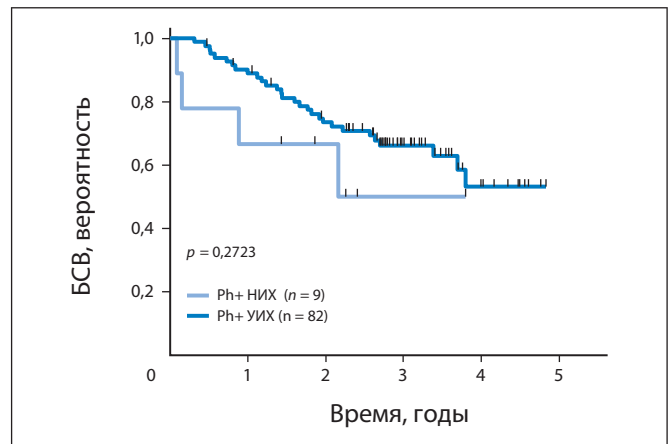


Рис. 5 Сравнение БСВ больных с Ph+ ОЛЛ с неудачной индукционной химиотерапией (НИХ) на момент включения в исследование и больных с Ph+ с удачной индукционной химиотерапией (УИХ). Группа больных с Ph+ и НИХ ($n = 9$, > 25% бластов) сравнивается с больными с Ph+ всех подгрупп ($n = 82$)

группы высокого риска с учетом возраста и числа лейкоцитов выраженных различий БСВ обнаружено не было: у больных в возрасте 10 лет и старше с числом лейкоцитов $50\,000/\text{мкл}$ и более 3-летняя БСВ составила $38,7 \pm 14,5\%$, у больных младше 10 лет с числом лейкоцитов $50\,000/\text{мкл}$ и более — $58,2 \pm 14,2\%$, у больных 10 лет и старше с числом лейкоцитов менее $50\,000/\text{мкл}$ — $66,3 \pm 12,2\%$ ($p = 0,64$). При объединении 3-й и 4-й подгрупп пациенты с $\text{МОБ} \leq 0,01\%$ на момент включения в протокол (в конце индукционной химиотерапии, до начала приема иматиниба) имели лучшую 3-летнюю БСВ по сравнению с $\text{МОБ} > 0,01\%$ ($100\% [n = 5]$ vs $38,6 \pm 15,1\% [n = 14]$; $p = 0,02$) (рис. 6, А). Однако значение МОБ после индукционной химиотерапии не влияло на исход в 5-й подгруппе, где лечение иматинибом проводили в непрерывном режиме (рис. 6, В). 3-летняя БСВ в этой подгруппе у больных с $\text{МОБ} \leq 0,01\%$ ($n = 18$) составила $88,2 \pm 17,5\%$, а у больных с $\text{МОБ} > 0,01\%$ ($n = 26$) — $75,9 \pm 14,1\%$ ($p = 0,41$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя общие результаты лечения ОЛЛ у детей улучшаются, показатель излеченности в группах очень высокого риска, в т. ч. у больных с Ph+ ОЛЛ, остается неудовлетворительным. Раскрытие биологического механизма, лежащего в основе Ph+ ОЛЛ, позволило разработать таргетный подход к лечению заболевания. В данном исследовании мы продемонстрировали безопасность включения иматиниба в режим интенсивной полихимиотерапии. В 5-й подгруппе, где больные принимали иматиниб в непрерывном режиме в сочетании с интенсивной химиотерапией, исход оказался значительно лучше, чем в группе исторического контроля, как по данным предшествующих исследований РОО, так и по данным исследований крупной международной объединенной группы.²¹ Несмотря на ограниченный объем групп, ничто не указывает на наличие каких-либо преимуществ родственной или неродственной ТГСК перед интенсивной полихимиотерапией в сочетании с непрерывным приемом иматиниба.

На момент написания статьи более 80% пациентов с Ph+ ОЛЛ, включенных в исследование AALL0031, завершили лечение по протоколу и ни у одного из них рецидивов не наблюдалось. Однако чтобы оценить, насколько стойким окажется такой исход, необходимо длительное наблюдение.

Данное исследование продемонстрировало прогностическое значение МОБ у больных с Ph+ ОЛЛ при непродолжительном лечении иматинибом. Однако важнее всего то, что

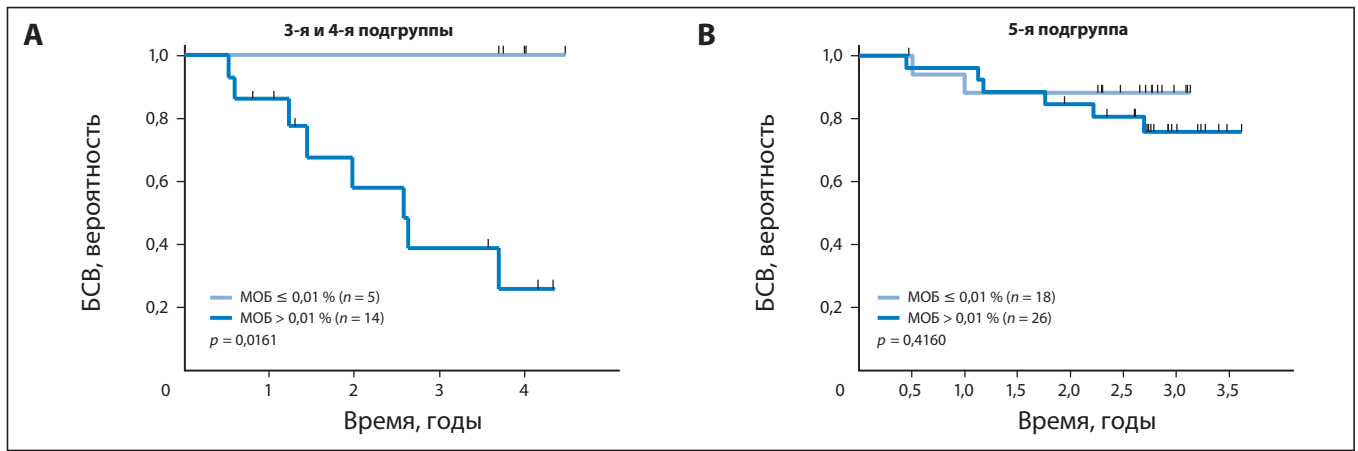


Рис. 6. Влияние МОБ, выявленной при включении в исследование, на исход Rh+ ОЛЛ. (А) БСВ в зависимости от МОБ при включении в исследование ($\leq 0,01$ vs $> 0,01$ %) в 3-й и 4-й подгруппах (100 vs $38,6 \pm 15,1$ %, $p = 0,02$). (Б) БСВ в зависимости от МОБ при включении в исследование в 5-й подгруппе ($88,2 \pm 17,5$ vs $75,9 \pm 14,1$ %; $p = 0,41$). Неудачи индукционной химиотерапии в данный анализ не включены

интенсивный режим приема иматиниба в 5-й подгруппе улучшает ожидаемый исход как при высоких показателях МОБ, так и при неудаче индукционной химиотерапии. Оба этих наблюдения говорят о том, что таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы может улучшать исход в группах пациентов, у которых в прошлом прогноз был неблагоприятным.

В предыдущих исследованиях высказано предположение, что иматиниб может улучшать исход у Rh-положительных больных после аллогенной ТГСК.¹⁵ В данном исследовании мы назначали иматиниб через 4–6 мес. после ТГСК на срок 6 мес. В настоящем исследовании в отличие от предыдущего¹⁵ снижения дозы иматиниба в связи с миелосупрессией не потребовалось.

При непрерывном приеме иматиниба в дозе $340 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в сочетании с интенсивной химиотерапией выраженных побочных эффектов не наблюдалось. В связи с более частым повышением активности АлАТ длительность приема иматиниба в течение каждого 4-недельного цикла поддерживающего лечения была уменьшена с 21 до 14 дней. Имеются сообщения о дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, обусловленных приемом иматиниба, у взрослых,^{25,26} однако в настоящем исследовании увеличения частоты этих побочных эффектов по сравнению с контрольной группой не отмечено.

Новые ингибиторы тирозинкиназы, дазатиниб и нилотииниб, обладают более значительными супрессивными свойствами в отношении тирозинкиназной активности BCR-ABL.^{27,28} Данные препараты в сочетании с интенсивной химиотерапией могут еще больше улучшить исход Rh+ ОЛЛ у детей. В связи со способностью дазатиниба дополнительно ингибировать Src он будет использован в дальнейших исследованиях COG по лечению Rh+ ОЛЛ.²⁹ Поскольку лечение дазатинибом может осложняться плевральным выпотом,³⁰ риск побочных эффектов при применении этого препарата может оказаться более высоким, чем при использовании иматиниба.

Таким образом, непрерывный прием иматиниба в сочетании с интенсивной химиотерапией более чем в 2 раза увеличил 3-летнюю БСВ у детей и подростков с Rh+ ОЛЛ без выраженного усиления побочных эффектов. Данных о том, что родственная или неродственная ТГСК улучшает исход по сравнению с комбинацией химиотерапии и иматиниба, не получено. Для разработки более совершенных схем длительного лечения Rh+ ОЛЛ у детей требуются дополнительные исследования, однако наши данные говорят о том, что они должны включать ингибиторы тирозинкиназы, такие как иматиниб.

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:** Kirk R. Schultz, DOR Biopharma (C); Michael J. Borowitz, Becton Dickinson Biosciences (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Michael Trigg, Enzon Pharmaceuticals, sanofi-aventis, Genzyme; Michael J. Borowitz, Becton Dickinson Biosciences **Средства на исследование:** Michael Trigg, Genzyme; Michael J. Borowitz, Becton Dickinson Biosciences **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Kirk R. Schultz, W. Paul Bowman, William B. Slayton, Harland Sather, Michael Trigg, Robert Rutledge, Dean Jorstad, Naomi Winick, William L. Carroll, Bruce Camitta

Административная поддержка: Stephen P. Hunger

Предоставление материалов исследования или больных: W. Paul Bowman, Stella M. Davies, Michael Trigg, Robert Rutledge, Naomi Winick, Bruce Camitta

Сбор и обработка данных: Harland Sather, Meenakshi Devidas, Stella M. Davies, Paul S. Gaynon, Laura Burden, Andrew Carroll, Nyla A. Heerema, Michael J. Borowitz

Анализ и интерпретация данных: Kirk R. Schultz, Alexander Aledo, William B. Slayton, Harland Sather, Meenakshi Devidas, Chenguang Wang, Michael Trigg, Naomi Winick, Michael J. Borowitz, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, Bruce Camitta

Подготовка рукописи: Kirk R. Schultz, William B. Slayton, Meenakshi Devidas, Michael Trigg, Andrew Carroll, Naomi Winick, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, Bruce Camitta

Окончательное одобрение рукописи: Kirk R. Schultz, W. Paul Bowman, Alexander Aledo, William B. Slayton, Paul S. Gaynon, Michael Trigg, Dean Jorstad, Nyla A. Heerema, Naomi Winick, Michael J. Borowitz, Stephen P. Hunger, William L. Carroll, Bruce Camitta

ЛИТЕРАТУРА

1. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109:926-935, 2007
2. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 14:2223-2233, 2000
3. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al: Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 12:2276-2285, 2000
4. Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 354:166-178, 2006
5. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 342:998-1006, 2000
6. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, et al: STI571: A paradigm of new agents for cancer therapeutics. *J Clin Oncol* 20:325-334, 2002
7. Savage DG, Antman KH: Imatinib mesylate: A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 346:683-693, 2002
8. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 344:1038-1042, 2001
9. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344:1031-1037, 2001
10. Towatari M, Yanada M, Usui N, et al: Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 104:3507-3512, 2004
11. Wassmann H, Pfeifer N, Goekbuget D, et al: Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 108:1469-1477, 2006
12. Champagne MA, Capdeville R, Krailo MK, et al: Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: Results from a Children's Oncology Group phase I study. *Blood* 104:2655-2660, 2004
13. Guilhot F: Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 9:271-281, 2004
14. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103:4396-4407, 2004
15. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al: Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 109:2791-2793, 2007
16. Abramowitch M, Ochs J, Pui CH, et al: Efficacy of high-dose methotrexate in childhood acute lymphocytic leukemia: Analysis by contemporary risk classifications. *Blood* 71:866-869, 1988
17. Crooks GM, Sato JK: Ifosfamide and etoposide in recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:34-38, 1995
18. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, et al: Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. *Cancer* 72:3120-3130, 1993
19. Weir EG, Borowitz MJ: Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 38:124-138, 2001
20. Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ, et al: Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: Relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 17:1566-1572, 2003
21. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study. *Blood* 111:5477-5485, 2008
22. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
23. Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedure. *J Royal Stat Soc* 135:185-198, 1972
24. Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study report. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:218-227, 2007
25. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 12:908-916, 2006
26. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, et al: Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 110:1233-1237, 2007
27. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al: Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 354:2542-2551, 2006
28. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al: Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: Interim results of a phase 2 study. *Blood* 110:2309-2315, 2007
29. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, et al: Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 47:6658-6661, 2004
30. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al: Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 25:3908-3914, 2007



Даунорубицин vs митоксантрон vs идарубицин в качестве индукционной и консолидирующей химиотерапии у взрослых с острым миелоидным лейкозом: исследование AML-10, проведенное группами EORTC и GIMEMA

Franco Mandelli, Marco Vignetti, Stefan Suciu, Roberto Stasi, Maria-Concetta Petti, Giovanna Meloni, Petra Muus, Filippo Marmont, Jean-Pierre Marie, Boris Labar, Xavier Thomas, Francesco Di Raimondo, Roel Willemze, Vincenzo Liso, Felicetto Ferrara, Liliana Baila, Paola Fazi, Robert Zittoun, Sergio Amadori, Theo de Witte

Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, "Sapienza" University; Department of Hematology, National Cancer Institute "Regina Elena"; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Data Center, GIMEMA Foundation; Department of Hematology, "Tor Vergata" University Hospital, Rome; Department of Medical Sciences, "Regina Apostolorum" Hospital, Albano Laziale; Department of Hematology "Le Molinette", "S.G. Battista" Hospital, Turin; Department of Hematology, "Ferrarotto" Hospital, Catania; Department of Hematology, University Hospital, Bari; Department of Hematology, "A. Cardarelli" Hospital, Napoli, Italy; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center, Brussels, Belgium; Department of Hematology, Radboud University Medical Center, Nijmegen; Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; Department of Hematology, Hotel-Dieu, Paris; Department of Hematology, "Edouard Herriot" Hospital, Lyon, France; and Institute of Hematology, University Hospital Centre Rebro, Zagreb, Croatia.

Получено 10 ноября 2008 г.; одобрено 2 февраля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 13 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Частично поддержано грантами № 2U10-CA11488-23 и 2U10-CA11488-36 от Национального института рака (Бетесда, США) и грантами от Итальянской лиги по борьбе с раком и Итальянской ассоциации против лейкозов, лимфом и миеломы. В исследовании представлено частное мнение авторов, которое может не совпадать с официальной точкой зрения Национального института рака США.

Частично доложено на 45-й ежегодной встрече American Society of Hematology в Сан-Диего (США) 6–9 декабря 2003 г.

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 Marco Vignetti, MD, "Sapienza" University, Via Benevento 6, 00161 Rome, Italy; e-mail: m.vignetti@gimema.it.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2732-5397/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6490

РЕФЕРАТ

Цель

Сравнить противоопухолевую эффективность трех различных антрациклинов в комбинации с цитарабином и этопозидом у взрослых с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Характеристика больных и методы исследования

Для получения интенсивной индукционной и консолидирующей химиотерапии, включавшей даунорубицин, идарубицин или митоксантрон, рандомизировано 2157 больных (диапазон возраста 15–60 лет). После достижения полной ремиссии (ПР) пациентам выполнялась алло- или аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что зависело от наличия донора-сiblingа.

Результаты

Общая частота ПР во всех трех группах была одинаковой — 69%. В группе даунорубицина аутоТГСК была выполнена 37% больных, в группах митоксантрона и идарубицина — 29 и 31% соответственно ($p < 0,001$). Тем не менее выживаемость (безрецидивная и с момента достижения ПР) в группе даунорубицина была статистически значимо ниже: так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 29 vs 37% в группах митоксантрона и идарубицина. Доля больных, которым была выполнена аллоТГСК, во всех трех группах была одинаковой — 22%, результаты лечения также оказались близкими: 5-летняя общая выживаемость была равна 34, 34 и 31% соответственно.

Заключение

У взрослых с ОМЛ, которые не получали аллоТГСК, применение митоксантрона или идарубицина вместо даунорубицина улучшало отдаленные результаты химиотерапии.

J Clin Oncol 27:5397-5403. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Индукционная химиотерапия с включением антрациклина даунорубицина и антимиетаболита цитарабина позволяет добиться полной ремиссии (ПР) примерно у 60–80% взрослых с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).^{1,2} Эффективность добавления к этой терапии 6-тиогуанина изучена недостаточно,³ в то время как включение в схему этопозиды у больных моложе 55 лет позволяет несколько улучшить результаты.^{4,5} Один из путей повышения эффективности заключается в использовании интеркалирующих агентов, отличающихся от даунорубицина, например идарубицина или митоксантрона; доза цитарабина при этом не меняется. В нескольких рандомизированных исследованиях идарубицин реже, чем даунорубицин, приводил к развитию резистентности и давал бо-

лее высокую частоту ПР, особенно у более молодых пациентов.⁶⁻⁸ Кроме того, в качестве эффективной индукционной терапии интенсивно изучалось производное антрахинона — митоксантрон — в комбинации с цитарабином.⁹⁻¹⁵ Однако из-за сравнительно малого размера выборки и/или относительно короткого времени наблюдения благоприятное воздействие этих новых средств на отдаленные результаты лечения ОМЛ недооценено.

Целью настоящего исследования стало сравнение эффективности и токсичности интеркалирующих агентов даунорубицина, митоксантрона и идарубицина как составляющей интенсивной программы лечения, которая включала трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у пациентов не старше 60 лет с впервые диагностированным ОМЛ.

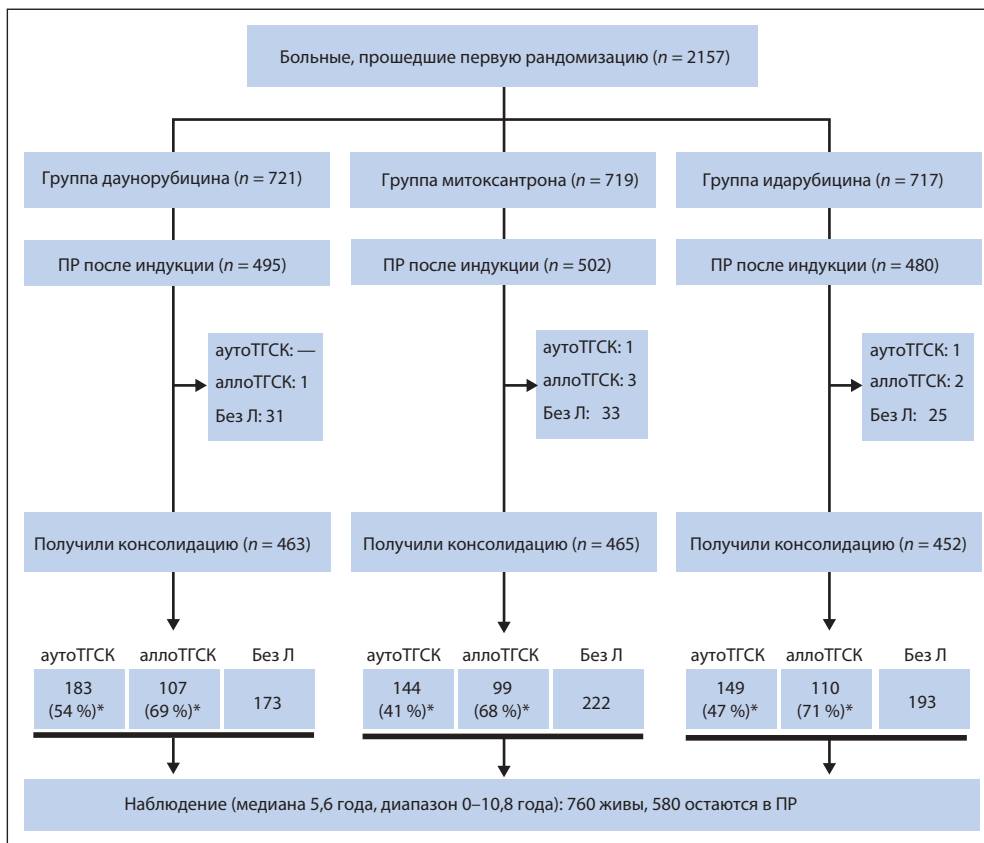


Рис. 1. Диаграмма CONSORT: дизайн и ход исследования. * В каждой группе процент аутоТГСК вычислен в расчете на общее число больных, находившихся в ПР, без идентичного по HLA сиблинга; процент аллоТГСК вычислен в расчете на общее число больных, находившихся в ПР, имеющих идентичного по HLA сиблинга. Л — лечение

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

В исследование включали ранее нелеченных больных с диагнозом ОМЛ по критериям FAB^{16,17} при соответствии следующим условиям: 1) возраст 15–60 лет; 2) диагноз первичного или вторичного ОМЛ (в т. ч. ОМЛ после миелодиспластических синдромов), кроме подтипа М3 по классификации FAB; 3) отсутствие тяжелых сопутствующих болезней сердца, легких и нервной системы, а также метаболических нарушений и неконтролируемых инфекций; 4) адекватные показатели функции печени (уровень билирубина в сыворотке менее $2 \times$ ВГН [верхняя граница нормы]) и почек (уровень креатинина в сыворотке менее $2 \times$ ВГН). Критерии исключения были следующими: бластный криз при хроническом миелоидном лейкозе, возникновение ОМЛ на фоне других хронических миелоидных лейкозов, возникновение ОМЛ на фоне других хронических миелоидных лейкозов, а также другие прогрессирующие злокачественные опухоли. Исследование одобрено этическими комитетами участвовавших в нем учреждений и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники дали информированное согласие.

Дизайн исследования

AML-10 представляло собой рандомизированное исследование III фазы, проведенное группой изучения лейкозов European Organisation for Research and Treatment of Cancer, а также Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto в 80 крупных медицинских учреждениях Европы. Дизайн и ход исследования представлены на рис. 1.

Основной целью исследования была оценка у больных с впервые выявленным ОМЛ относительной эффективности и токсичности интенсивной индукционной и консолидирующей химиотерапии, включавшей один из трех интеркалирующих агентов (даунорубицин, митоксантрон или идарубицин) в комбинации с цитарабином и этопозидом (фаза индукции) либо только с цитарабином (фаза консолидации). В 1994 г. в протокол внесли поправку, согласно которой была введена вторая рандомизация, чтобы сравнить эффективность и результаты аутоТГСК крови или костного мозга после восстановления от миелоаблативной консолидирующей терапии у пациентов без идентичного по HLA донора-сиблинга. Основным показателем, оцениваемым после первой рандомизации, была об-

щая выживаемость. Дополнительно оценивались частота ПР после индукции, безрецидивная и общая продолжительность жизни с момента достижения ПР, тип и выраженность токсичности на разных этапах лечения, время до восстановления кроветворения, выполнимость сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) после курса консолидации, а также частота завершения ауто- и аллоТГСК.

Скрининг проходил в каждом лечебном учреждении; если данные пациента соответствовали критериям включения, его рандомизировали в European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center (Брюссель, Бельгия). Рандомизацию с использованием минимизации проводили со стратификацией по лечебному учреждению, возрасту (15–45 vs 46–60 лет), числу лейкоцитов (< 50 vs $50-249$ vs $> 250 \times 10^9/\text{л}$) и общему состоянию по шкале ВОЗ (0–2 vs 3–4 балла).

Оценка результатов терапии была запланирована на 28-й день после индукции; использовались критерии ответа на лечение и рецидива, разработанные Cancer and Leukemia Group B.¹⁸ После достижения ПР выясняли, есть ли донор-сиблинг, соответствующий по HLA. Пациентам не старше 45 лет (или 55 лет, согласно правилам конкретного учреждения) с идентичным по HLA или не совпадающим по одному антигену родственным донором предлагали аллоТГСК, в то время как оставшихся участников рандомизировали для проведения аутоТГСК крови или костного мозга.

Лечение

Индукционная терапия состояла из цитарабина $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в струйно, сразу после чего следовала непрерывная инфузия в дозе $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ на протяжении 10 дней; этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в $0,9\%$ растворе натрия хлорида в виде в/в инфузии длительностью 1 ч с 1-го по 5-й день. Кроме того, в 1, 3 и 5-й дни вводили один из следующих препаратов: даунорубицин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 5-минутной инфузии, митоксантрон $12 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 30-минутной инфузии или идарубицин $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 5-минутной инфузии. В случае частичной ремиссии проводился повторный курс индукционной химиотерапии теми же препаратами. Согласно протоколу, введения миелоидных факторов роста во время фазы индукции не планировалось. При достижении ПР проводился один курс консолидационной терапии, состоящий из средних доз цитарабина ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 12 ч в виде 2-часовой инфузии с 1-го по 6-й день) и того же интеркалирующего агента, который использовался для индукции ремиссии, на 4–6-й день.

Затем более молодым пациентам с наличием донора-сблинга назначалась аллоТГСК. Больным без такого донора, а также лицам более старшего возраста проводилась аутоТГСК крови или костного мозга без «очистки». Для всех таких пациентов, независимо от проведения повторной рандомизации, на фазу восстановления после курса консолидации планировались мобилизация и сбор клеток крови пациента. Начиная с 20-го дня курса консолидации и до завершения сбора ГСК вводился ленограстим в дозе 150 мг/м² ежедневно п/к. Тотальный сбор ГСК крови считался успешным, если было получено по меньшей мере 2 × 10⁶ клеток CD34⁺ на килограмм массы тела. Те, кому планировалась аутоТГСК костного мозга, подвергались эксфузии костного мозга под общей анестезией.

Статистический анализ

Общую продолжительность жизни определяли как время от рандомизации до смерти независимо от ее причины. Под безрецидивной продолжительностью жизни понимали интервал от ПР до первого рецидива или смерти от любой причины. Продолжительность жизни от ПР вычисляли как время с момента достижения ПР до смерти по любой причине. Продолжительностью восстановления кроветворения считали время от первого дня химиотерапии до восстановления числа нейтрофилов (> 0,5 × 10⁹/л) или тромбоцитов (> 20 × 10⁹/л); пациентов, у которых кроветворение не восстанавливалось, цензурировали на 90-й день. Токсичность оценивали по общим критериям токсичности Национального института рака США, версия 2.0.

Требуемое число пациентов вычисляли, исходя из того, что необходимо выявить повышение 5-летней выживаемости с 40 до 50 % при любом из двух основных сравнений: идарубин vs даунорубин и митоксантрон vs даунорубин (двусторонний критерий, α = 2,5 %, β = 20 %). Для этих сравнений требовалось 744 пациента, наблюдаемых до наступления летального исхода (иначе говоря, необходимо было рандомизировать и наблюдать в течение 5 лет минимум 1353 больных). Такое число пациентов также позволяло обнаружить 10%-е различие (70 vs 80 %) в частоте ПР после фазы индукции (α = 2,5 %, β = 10 %).

Кривые актуальной выживаемости строили по методу Каплана—Мейера, стандартные ошибки (SE) показателей вычисляли по формуле Greenwood.¹⁹ Различия между кривыми проверяли на статистическую значимость, используя двусторонний логарифмовый критерий.¹⁹ Показатели кумулятивного инцидента рецидивов и инцидента смерти в ПР, а также соответствующие SE вычисляли, используя методы конкурирующих рисков.¹⁹ Чтобы получить оценку и 97,5%-й или 99%-й доверительный интервал (ДИ) для отношения рисков для мгновенной частоты событий в каждой экспериментальной группе (митоксантрона или идарубина) по сравнению с группой даунорубина, применяли модель пропорциональных рисков Кокса. Эту модель также использовали для коррекции сравнения методов терапии по факторам стратификации, за исключением медицинского учреждения, заболевания и цитогенетических параметров.

Для сравнения методов терапии по частоте ПР после фазы индукции использовали модель линейной логистической регрессии.

Все анализы эффективности проводили по принципу «intention-to-treat», т. е. с включением всех рандомизированных пациентов. Больных, которым было начато лечение по протоколу, учитывали в анализе чувствительности независимо от эффективности, а также для сравнения токсичности и времени до восстановления кроветворения. База данных была закрыта 5 октября 2006 г. Для статистического анализа использовали программное обеспечение SAS 9.1 (SAS Institute Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

С ноября 1993 г. по декабрь 1999 г. в рамках исследования было рандомизировано 2157 пациентов. Медиана возраста была равна 44 годам (диапазон 15–60 лет); 50,3 % пациентов были мужчинами. Медиана числа лейкоцитов составила 16,3 × 10⁹/л (диапазон 0,4–590 × 10⁹/л). Три группы были хорошо сбалансированы по различным исходным характеристикам (табл. 1). Из исследования исключили в общей сложности 65 больных: 19 из группы дауноруби-

Таблица 1. Характеристики в зависимости от группы лечения						
Параметр	Группа лечения					
	Д		М		И	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее число	721		719		717	
Кооперативная группа	309	42,9	295	41,0	311	43,4
EORTC	309	42,9	295	41,0	311	43,4
GIMEMA	412	57,1	424	59,0	406	56,6
Возраст на момент постановки диагноза, лет						
15–25	96	13,3	104	14,5	83	11,6
26–45	308	42,7	294	40,9	314	43,8
46–60	317	44,0	321	44,6	320	44,6
Мужчины	354	49,1	358	49,8	373	52,0
Общее состояние ^a на момент рандомизации, баллы						
0	305	42,3	308	42,8	312	43,5
1	307	42,3	310	43,1	301	42,0
2	97	13,5	89	12,4	92	12,8
3–4	12	1,6	12	1,7	12	1,7
Данные утрачены	16	2,2	19	2,6	13	1,8
Тип ОМЛ						
De novo	693	96,1	688	95,7	683	95,3
Связанный с лечением	15	2,1	15	2,1	17	2,4
Вторичный	13	1,8	16	2,2	17	2,4
Подтип по FAB ^b						
M0	30	4,2	31	4,3	31	4,3
M1	115	16,0	141	19,6	131	18,3
M2	233	32,3	231	32,1	226	31,5
M3	2	0,3	4	0,6	3	0,4
M4	163	22,6	139	19,3	147	20,5
M5	136	18,9	133	18,5	133	18,5
M6	22	3,1	24	3,3	23	3,2
M7	8	1,1	5	0,7	6	0,8
Данные утрачены/неизвестен	12	1,7	11	1,5	17	2,3
Число лейкоцитов на момент рандомизации, × 10 ⁹ /л						
< 50	525	72,8	520	72,3	522	72,8
50–249,9	184	25,5	185	25,7	182	25,4
≥ 250	12	1,7	14	1,9	13	1,8
Карิโอтип ^c						
Благоприятный	82	11,3	61	8,5	79	11,0
Промежуточный	158	21,9	146	20,3	151	21,1
Неблагоприятный	50	6,9	63	8,8	66	9,2
Другой	108	15,0	99	13,8	101	14,1
Данные утрачены/неизвестен	323	44,8	350	48,7	320	44,6

Сокращения: Д — даунорубин; М — митоксантрон; И — идарубин; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GIMEMA — Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto; FAB — франко-американо-британская классификация.
^a По шкале ВОЗ.
^b По заключению местного цитолога или, если возможно, по результатам пересмотра. Местный цитолог диагностировал подтип М3 у 6 больных: 1 случай подтвержден при пересмотре; 1 — не подтвержден; 3 — не подвергались пересмотру. Еще у 5 пациентов изначально был диагностирован подтип не-М3, но после пересмотра препаратов диагноз сменил на М3.
^c Аномалии 16q(22) и t(8;21) расценивались как несущие низкий риск независимо от наличия других аномалий. 8 больных с t(15;17), не соответствовавших критериям включения, были рандомизированы и отнесены к этой группе низкого риска. Карิโอотипы NN (отсутствие аномалий минимум в 20 митозах), а также изолированную делецию Y-хромосомы относили к группе промежуточного риска. Делеции длинного плеча хромосомы 5 (5q-) и/или 7 (7q-), а также этих хромосом целиком (-5, -7) и сложные аномалии (три и более) расценивали как признаки неблагоприятного прогноза. Больных с другими аномалиями карิโอотипа объединили в отдельную группу цитогенетического риска («другое»). Пациентов, которым карiotипирование не выполняли, его результаты были неизвестны или это исследование завершилось неудачей, объединили в группу неизвестного риска.

цина, 26 — митоксантрона и 20 — идарубина. Причины исключения включали сопутствующие заболевания (29 пациентов), недостаточное количество данных (20 пациентов), терапию по поводу ОМЛ в анамнезе (6 пациентов), другое (10 пациентов).

Индукционная и консолидирующая химиотерапия

ПР после 1 или 2 курсов индукционной химиотерапии достигнута у 1477 (68,5 %) из 2157 больных; статистически значимых различий между группами не отмечено: митоксантрон *vs* даунорубицин ($p = 0,63$) и идарубицин *vs* даунорубицин ($p = 0,49$). В большинстве (93 %) случаев ответ был получен после первого цикла индукционной химиотерапии. Дополнительные сведения о частоте ответа и типах неудачи лечения приведены в табл. 2 и на рис. 1.

Один курс консолидационной химиотерапии был проведен 1380 (93,4 %) из 1477 пациентов с ПР, которые были равномерно распределены в три группы. Остальным 97 больным консолидационная химиотерапия не была выполнена по разным причинам: тяжелая токсичность индукционной химиотерапии ($n = 57$), ранний рецидив ($n = 8$), отзыв согласия или нарушение протокола ($n = 12$), другое ($n = 20$). Из этих 97 больных в первой ПР двое подверглись аутоТГСК и 6 пациентов — аллоТГСК.

Трансплантация

HLA-типирование не проводилось только у 5 из 1477 пациентов с ПР. Донор-сibling, соответствующий по HLA, был найден у 465 (31,6 %) из 1472 находящихся в ПР пациентов, которым было выполнено HLA-типирование. Из них аллоТГСК проведена 322 (69,2 %; у 6 пациентов — без цикла консолидационной химиотерапии). Доля пациентов, подвергшихся аллоТГСК (она проводилась больным, у которых имелся идентичный по HLA sibling), в трех группах была близкой.

Среди оставшихся 1007 пациентов в ПР, которым было проведено HLA-типирование, но донор отсутствовал, аутоТГСК успешно выполнена в 513 случаях: 194 из группы даунорубицина, 161 — митоксантрона, 158 — идарубицина. В частности, сбор ГСК крови завершен у 357 (70 %) из 513 пациентов: 132 из группы даунорубицина, 116 — митоксантрона, 109 — идарубицина. Дополнительная информация об этом этапе программы лечения опубликована ранее.²⁰

аллоТГСК успешно проведена в 478 случаях (476 — после консолидации, еще 2 пациента не получили этот курс). Распределение аутоТГСК среди трех групп было неравномерным: 183 (54,3 %) из 337 человек в группе даунорубицина, 145 (41,4 %) из 350 — митоксантрона и 150 (46,9 %) из 320 — идарубицина ($p < 0,001$). Эта статистически значимая разница объясняется более высокой частотой выбывания из исследования вследствие токсичности и/или более низкой частоты успешного сбора ГСК в группах митоксантрона и идарубицина: 194 (58 %) из 337 пациентов в группе даунорубицина, 161 (46 %) из 350 — митоксантрона и 158

Ответ	Группа лечения					
	Д		М		И	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	721		719		717	
Полная ремиссия (в целом)	495	68,7	502	69,8	480	66,9
Частичная ремиссия	16	2,2	14	1,9	21	2,9
Резистентность	98	13,6	83	11,5	102	14,2
Персистирующая гипоплазия	5	0,7	7	1,0	3	0,4
Ранняя смерть ^a	23	3,2	21	2,9	24	3,3
Смерть в гипоплазии	64	8,9	72	10,0	74	10,3
Неизвестно/данные утрачены	20	2,8	20	2,8	13	1,8

Сокращения: Д — даунорубицин; М — митоксантрон; И — идарубицин.
^a Под ранней смертью понимали летальный исход до завершения первого цикла индукционной химиотерапии, под смертью в гипоплазии — летальный исход после завершения 1 или 2 циклов индукционной химиотерапии, наступивший до восстановления кроветворения.

(49 %) из 320 — идарубицина (см. разд. «Восстановление кроветворения и побочные эффекты»).

Детали и результаты, касающиеся второй рандомизации, будут опубликованы отдельно.

Продолжительность жизни

К моменту анализа медиана наблюдения достигла 5,6 года. Медиана общей продолжительности жизни составила 1,4 года, при этом статистически значимых различий между тремя группами не было (рис. 2). Модель Кокса показала, что после коррекции по нескольким факторам (болезнь, возраст, цитогенетические характеристики, число лейкоцитов) результаты оставались неизменными.

Безрецидивная выживаемость и выживаемость после достижения ПР в трех группах были сходными. Среди пациентов, имеющих и не имеющих донора, были проведены отдельные сравнения лечения. У пациентов, у которых был донор ($n = 465$), использование различных интеркалирующих агентов не влияло на отдаленные результаты лечения (рис. 3). У участников без донора ($n = 1007$) безрецидивная выживаемость (рис. 4, А) и выживаемость после достижения ПР (рис. 4, В) были более высокими в группах митоксантрона и идарубицина.

Среди всех пациентов с ПР с цензурированием наблюдения на момент аллоТГСК сравнение митоксантрона с даунорубицином дало отношение рисков 0,82 (97,5 % ДИ 0,67–1,00; $p = 0,025$), идарубицина с даунорубицином — 0,85 (97,5 % ДИ 0,70–1,04; $p = 0,07$). Что касается выживаемости после достижения ПР, результаты составили 0,86 (97,5 % ДИ 0,69–1,05; $p = 0,09$) и 0,81 (97,5 % ДИ 0,65–1,00; $p = 0,025$) соответственно.

Восстановление кроветворения и побочные эффекты

Время до восстановления числа нейтрофилов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ после индукционной химиотерапии в трех группах было близким, но после консолидирующей терапии эти показатели были статистически значимо меньше в группе даунорубицина, чем в группах двух других интеркалирующих агентов (табл. 3).

Частота различных побочных эффектов III–IV степени после индукционной химиотерапии в трех группах была сходной. После консолидирующей химиотерапии тяжелые инфек-

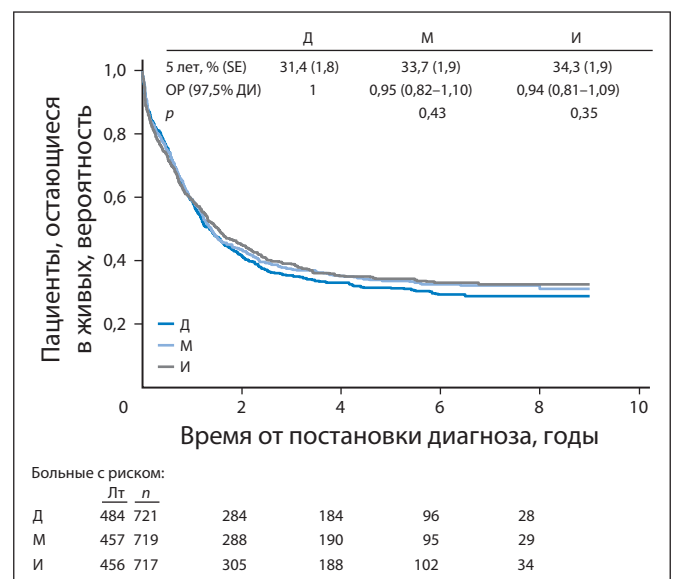
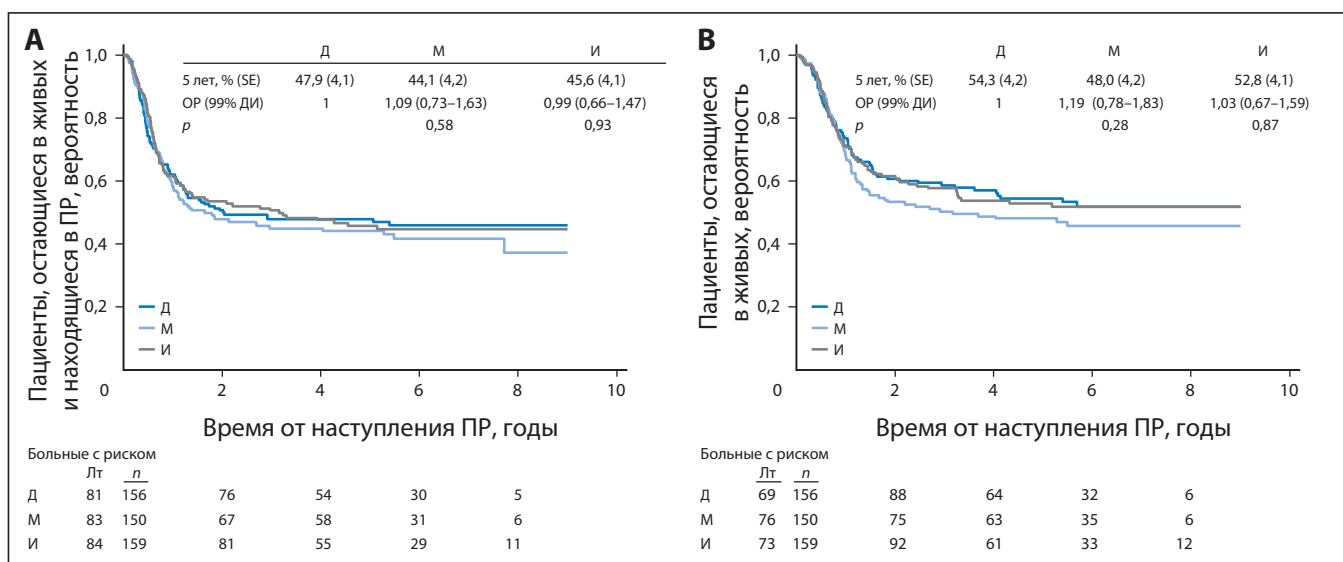


Рис. 2. Выборка пациентов в целом: общая продолжительность жизни с момента постановки диагноза в разных группах. Д — даунорубицин; М — митоксантрон; И — идарубицин; ОР — отношение рисков; Лт — число летальных исходов



ции и неинфекционные побочные эффекты чаще встречались в группах митоксантрона и идарубина, чем даунорубина (см. табл. 3). Различий в частоте бактериальных и грибковых инфекций не отмечено (данные не приводятся).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее рандомизированное исследование, самое крупное из опубликованных до сего времени, касающееся взрослых больных ОМЛ, попробовало устранить возможные систематические ошибки предыдущих работ, в которых сравнивались интеркалирующие агенты: недостаточное число больных, чтобы продемонстрировать небольшое, но клинически значимое преимущество одной из экспериментальных групп, и недостаточное время наблюдения, чтобы оценить отдаленные результаты терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что митоксантрон и идарубин не превосходят даунорубин по частоте ПР и общей выживаемости. Однако у больных без сиблинга, идентичного по HLA, безрецидивная и общая продолжительность жизни после достижения ПР были статистически значимо выше в группах

митоксантрона и идарубина, чем в группе даунорубина. При более длительном сроке наблюдения неудачные результаты лечения даунорубином у пациентов без донора стали заметнее, поскольку они были обусловлены главным образом повышенной частотой поздних рецидивов.

Интерпретировать полученные данные нужно с осторожностью. Хотя три режима индукционной химиотерапии выглядят сравнимыми по эффективности и токсичности, более медленное восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов после консолидации, по-видимому, указывает на более выраженное токсическое влияние на кроветворение митоксантрона и идарубина. Частота тяжелых инфекций и других побочных эффектов при лечении этими двумя препаратами тоже была статистически значимо выше, чем при терапии даунорубином. В результате частота успешного сбора ГСК крови снизилась, а следовательно, уменьшилась возможность выполнения аутоТГСК.

Учитывая статистически значимо более высокую частоту выполнения аутоТГСК в группе даунорубина и его более выраженную противолейкозную активность, следовало бы ожидать улучшение безрецидивной выживаемости, одна-

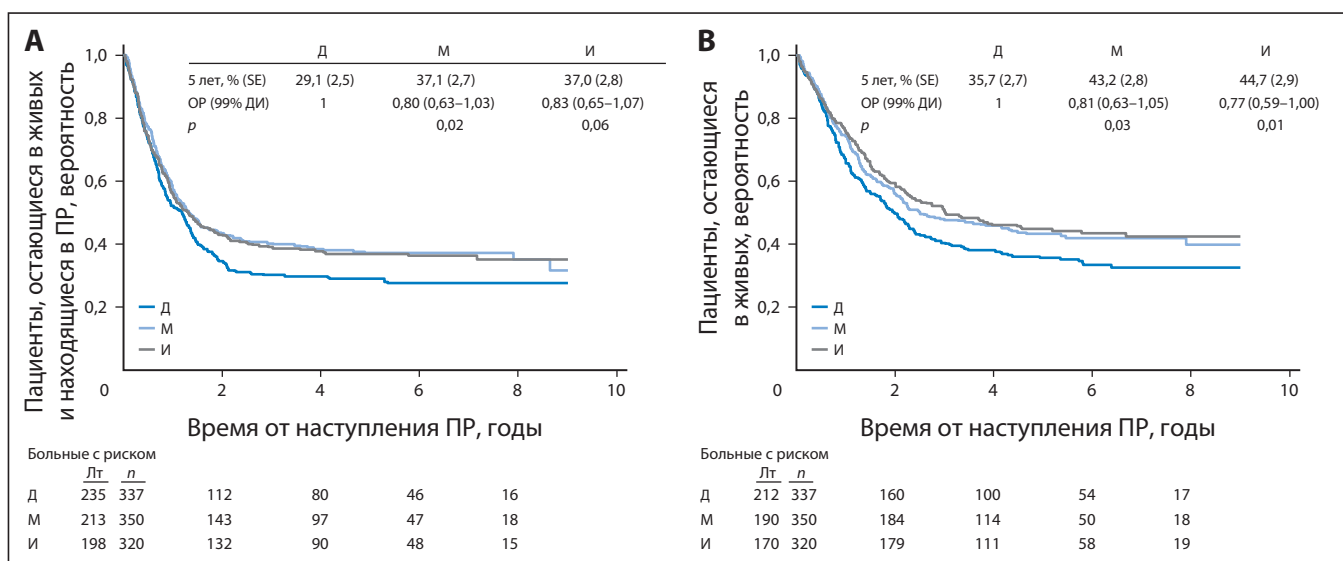


Рис. 4. Пациенты без идентичного по HLA донора-сиблинга. (А) Безрецидивная выживаемость после наступления ПР в разных группах. (В) Общая выживаемость после наступления ПР в разных группах. Д — даунорубин; М — митоксантрон; И — идарубин; ОР — отношение рисков; Лт — число летальных исходов

Таблица 3. Время до восстановления кроветворения и частота основных побочных эффектов III–IV степени (по критериям ВОЗ) после индукционной и консолидирующей химиотерапии

Время до восстановления/побочный эффект	Группа лечения		
	Д	М	И
Время до восстановления числа нейтрофилов > 0,5 × 10⁹/л, дни^a			
Первая индукция	26	27	26
Консолидация ^b	22	26	26
Время до восстановления числа тромбоцитов > 20 × 10⁹/л, дни^a			
Первая индукция	24	25	24
Консолидация ^c	20	26	26
Инфекции III–IV степени, %			
Первая индукция	29,8	33,2	32,8
Консолидация ^d	13,6	24,3	22,3
Нежелательные эффекты III–IV степени, отличающиеся от инфекций, %			
Первая индукция	44,5	45,9	46,0
Консолидация ^e	16,8	20,4	24,0

Сокращения: Д — даунорубин; М — митоксантрон; И — идарубин.

^a Время до восстановления у пациентов, достигших ПР. Результаты представлены в виде медианы.

^b $p < 0,001$ (общее сравнение).

^c $p < 0,001$ (общее сравнение).

^d $p = 0,001$ (общее сравнение) (митоксантрон vs даунорубин, $p < 0,001$; идарубин vs даунорубин, $p = 0,001$).

^e $p = 0,008$ (общее сравнение) (митоксантрон vs даунорубин, $p = 0,20$; идарубин vs даунорубин, $p = 0,01$).

ко этого не произошло. На самом деле, больные, получавшие митоксантрон или идарубин, имели статистически значимо более низкую частоту рецидивов и большую продолжительность жизни, что наводит на мысль о более выраженном противолейкозном эффекте этих двух средств. В результате возможно более выраженное «очищение» *in vivo*, что дает более низкое количество нормальных и лейкозных ГСК и ремиссии лучшего качества. Эти данные подтверждают результаты опубликованного ранее подробного анализа сбора ГСК крови и результатов трансплантации.²⁰

Что касается механизма действия, то митоксантрон и идарубин активны против линий лейкозных клеток, резистентных к даунорубину.^{21,22} Оказывают ли эти препараты дифференцированное действие на нормальные ГСК, неизвестно. Однако сравнивая токсичность этих трех препаратов в комбинации со стандартными дозами цитарабина и этопозиды в фазу индукции не обязательно подразумевает, что те же дозы этих веществ будут вызывать эквивалентные эффекты в сочетании с промежуточными дозами цитарабина в постремиссионной терапии. К сожалению, нет ни одного другого рандомизированного исследования, в котором проводилось бы прямое сравнение.

Среди больных с донором-сиблингом, большинству которых была выполнена аллотГСК, преимущество митоксантрона и идарубина не было явным, по всей видимости, из-за дополнительного эффекта «трансплантат-противолейкоза», который, вероятно, зависит от препарата.

Наше исследование трудно сравнивать с предыдущими вследствие различий в дизайне и/или выборке пациентов. Рандомизированное исследование Eastern Cooperative Oncology Group включало больных более старшего возраста (более 55 лет), объем выборки составил лишь 362 пациента. Среди больных, получавших в фазу индукции любой из этих трех препаратов, не выявлено различий в частоте ремиссий, безрецидивной и общей выживаемости или токсичности.¹³ За исключением указанного исследования, ни в одной работе не проводилось прямого сравнения этих трех интеркалирующих агентов.

Метаанализ рандомизированных исследований, сравнивавших идарубин с даунорубином, показал сходную

частоту ранних неудач лечения в фазу индукции (20 % для идарубина vs 18 % для даунорубина; $p = 0,4$), однако поздние неудачи (после 40-го дня) при индукционной химиотерапии идарубином встречались реже (53 vs 62 %; $p = 0,02$).²³ Среди пациентов с ПР у участников из группы идарубина реже возникали рецидивы ($p = 0,08$), но они чаще умирали в ПР, в результате чего статистически значимого преимущества в безрецидивной выживаемости не получено ($p = 0,07$). 5-летняя общая выживаемость в группе идарубина была выше, чем в группе даунорубина: 13 vs 9 % соответственно ($p = 0,03$).

В исследовании Medical Research Council AML-12¹⁵ 1243 пациента в возрасте 15–59 лет (26 больных в возрасте 60–65 лет) были рандомизированы в группы даунорубина или митоксантрона; в каждой группе было проведено 1–2 курса индукционной химиотерапии цитарабином. Всем пациентам с ПР проводились многократные циклы консолидирующей химиотерапии. Статистически значимых различий между двумя схемами индукционной терапии по частоте ПР, проценту умерших в ПР, резистентному течению заболевания, частоте рецидивов, безрецидивной или общей выживаемости не обнаружено.

В другом систематизированном обзоре эффектов химиотерапии при ОМЛ убедительных доказательств в пользу митоксантрона не получено.²⁴

Итак, наши результаты свидетельствуют, что у взрослых больных ОМЛ без HLA-совместимого донора-сблннга применение митоксантрона или идарубина во время как индукции, так и консолидации ремиссии снижает риск рецидива. В будущих исследованиях по лечению ОМЛ оба эти препарата должны заместить даунорубин в случаях, когда после достижения ремиссии не будет проводиться аллотГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Franco Mandelli, Stefan Suci, Petra Muus, Roel Willemze, Robert Zittoun, Sergio Amadori, Theo de Witte

Административная поддержка: Marco Vignetti

Предоставление материалов исследования или больных: Franco Mandelli, Maria-Concetta Petti, Giovanna Meloni, Petra Muus, Filippo Marmont, Jean-Pierre Marie, Boris Labar, Xavier Thomas, Francesco Di Raimondo, Roel Willemze, Vincenzo Liso, Felicetto Ferrara, Robert Zittoun, Sergio Amadori, Theo de Witte

Сбор и обработка данных: Marco Vignetti, Stefan Suci, Boris Labar, Liliana Baila, Paola Fazi

Анализ и интерпретация данных: Franco Mandelli, Marco Vignetti, Stefan Suci, Roberto Stasi, Maria-Concetta Petti, Giovanna Meloni, Petra Muus, Liliana Baila, Paola Fazi, Robert Zittoun, Theo de Witte

Подготовка рукописи: Franco Mandelli, Marco Vignetti, Stefan Suci, Roberto Stasi, Maria-Concetta Petti, Petra Muus, Roel Willemze, Theo de Witte

Окончательное одобрение рукописи: Franco Mandelli, Marco Vignetti, Stefan Suci, Roberto Stasi, Maria-Concetta Petti, Giovanna Meloni, Petra Muus, Filippo Marmont, Jean-Pierre Marie, Boris Labar, Xavier Thomas, Francesco Di Raimondo, Roel Willemze, Vincenzo Liso, Felicetto Ferrara, Paola Fazi, Robert Zittoun, Sergio Amadori, Theo de Witte

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341:1051-1062, 1999
2. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 332:217-223, 1995
3. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: Results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 351:700-708, 1998
4. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia: Australian Leukemia Study Group. *Blood* 75:27-32, 1990
5. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al: Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: A review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 28:315-327, 1998
6. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77:1666-1674, 1991
7. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79:313-319, 1992
8. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 10:1103-1111, 1992
9. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al: Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL): Lederle Cooperative Group. *Leukemia* 4:177-183, 1990
10. Wahlin A, Hornsten P, Hedenus M, et al: Mitoxantrone and cytarabine versus daunorubicin and cytarabine in previously untreated patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 28:480-483, 1991
11. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA, et al: A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 69:11-15, 1994
12. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al: Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy: The value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly—Final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 16:872-881, 1998
13. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, et al: A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: A trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 103:479-485, 2004
14. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al: Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: The results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 98:1302-1311, 2001
15. Burnett AK, Goldstone AH, Milligan DW: Daunorubicin versus mitoxantrone as induction for AML in younger adults given intensive chemotherapy: Preliminary results of MRC AML-12 Trial. *Br J Haematol* 105:67a, 1999 (suppl 1)
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103:620-625, 1985
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 78:325-329, 1991
18. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, et al: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood* 60:454-462, 1982
19. Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The Statistical Analysis of Failure Time Data* (ed 2). Hoboken, NJ, Wiley Inter-Science, 2002
20. Keating S, Suci S, de Witte T, et al: The stem cell mobilizing capacity of patients with acute myeloid leukemia in complete remission correlates with relapse risk: Results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Leukemia* 17:60-67, 2003
21. Fujimoto S, Ogawa M: Antitumor activity of mitoxantrone against murine experimental tumors: Comparative analysis against various antitumor antibiotics. *Cancer Chemother Pharmacol* 8:157-162, 1982
22. Berman E, McBride M: Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood* 79:3267-3273, 1992
23. The AML Collaborative Group: A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 103:100-109, 1998
24. Kimby E, Nygren P, Glimelius B: A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 40:231-252, 2001

Комбинация VMP (бортезомиб, мелфалан и преднизон) активна и хорошо переносится больными с впервые диагностированной множественной миеломой и умеренно сниженной функцией почек, а также улучшает эту функцию: когортный анализ исследования III стадии VISTA

Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Ofer Shpilberg, Efsthios Kastritis, Martin Kropff, Maria T. Petrucci, Michel Delforge, Julia Alexeeva, Rik Schots, Tamas Masszi, Maria-Victoria Mateos, William Deraedt, Kevin Liu, Andrew Cakana, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel

Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC, Raritan, NJ; Praxisklinik Dr Schlag, Wurzburg; University of Munster, Munster, Germany; SP Botkin Moscow City Clinical Hospital, Russian Federation, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel; University La Sapienza, Rome, Italy; Myeloma Study Group Belgian Hematological Society, Brussels; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Beerse, Belgium; St Petersburg Clinical City Hospital, St Petersburg, Russia; St Istvan and St Laszlo Hospital of Budapest, Budapest, Hungary; and the Hospital Universitario Salamanca, Centro de Investigacion del Cancer, Instituto de Biologia Molecular y Celular del Cancer (Universidad de Salamanca, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas), Salamanca, Spain.

Получено 27 января 2009 г.; одобрено 23 июля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 26 октября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC и Millennium Pharmaceuticals.

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 Meletios A. Dimopoulos, MD, Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; e-mail: mdimop@med.uoa.gr.

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

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/09/2736-6086/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2232

РЕФЕРАТ

Цель

Оценить комбинацию бортезомиба, мелфалана и преднизона (VMP), а также мелфалана и преднизона (MP) у нелеченных больных с множественной миеломой (ММ) и сниженной функцией почек, участвовавших в исследовании III стадии VISTA; оценить обратимость ухудшения функции почек.

Характеристика больных и методы исследования

Пациенты получали девять 6-недельных циклов VMP (бортезомиб 1,3 мг/м², мелфалан 9 мг/м², преднизон 60 мг/м²) или MP. Больных с концентрацией креатинина в сыворотке более 2 мг/дл включали.

Результаты

В группах VMP и MP исходная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), равная не более 30, 31–50 и более 50 мл/мин, была у 6/4, 27/30 и 67/66% пациентов. У больных с ухудшением функции почек частота ответа, время до прогрессирования (ВДП) и общая выживаемость (ОВ) были выше в группе VMP по сравнению с группой MP. Частота ответа в группе VMP и ВДП в обеих группах не имели статистически значимых различий у пациентов с СКФ до 50 или более 50 мл/мин; ОВ в обеих группах была несколько выше у лиц с нормальной функцией почек. Улучшение функции почек (исходная СКФ < 50 мл/мин повысилась до более чем 60 мл/мин) отмечено у 49 (44%) из 111 больных, получавших VMP, по сравнению с 40 (34%) из 116 участников, получавших MP. Согласно многомерному анализу, более выраженное улучшение функции почек было связано с более молодым возрастом (< 75 лет; $p = 0,006$) и менее тяжелым ухудшением функции (СКФ ≥ 30 мл/мин; $p = 0,027$); кроме того, к уровню статистической значимости приблизилось лечение VMP ($p = 0,07$). В обеих группах частота нежелательных явлений (НЯ) IV–V степени и серьезных НЯ была выше у больных со сниженной функцией почек. В группе VMP функция почек не влияла на частоту отмены химиотерапии или снижения дозы бортезомиба вследствие НЯ.

Заключение

VMP — активная и хорошо переносимая схема химиотерапии, которую можно применять у нелеченных больных ММ с умеренным ухудшением функции почек. Назначение VMP сочетается с улучшением функции почек у 44% пациентов.

J Clin Oncol 27:6086-6093. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Ухудшение функции почек — основное осложнение множественной миеломы (ММ),^{1,2} самой частой причиной которого служит отложение легких цепей в канальцах.² Примерно у 30% больных с впервые диагностированной ММ уровень креатинина в сыворотке составляет 1,5 мг/дл и более,^{1,3} а приблизительно у 20% — 2 мг/дл и более.⁴⁻⁷ Более точно оценить функцию почек позволяет скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которую можно вычислить с помощью формулы Кокрофта — Голта по уровню креатинина в сыворотке.⁸

Ухудшение функции почек при ММ связано с худшими исходами, в т. ч. более низкой частотой ответа на лечение и более короткой продолжительностью жизни, по сравнению с пациентами с сохранной функцией по-

чек.^{3,5,6,9} Сниженная функция почек может отрицательно сказываться на результатах лечения за счет применения более низких начальных доз или необходимости в снижении доз либо прерывания терапии некоторыми препаратами,^{2,10,11} а также за счет более высокой частоты сопутствующих заболеваний и осложнений по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек.² Кроме того, сниженная функция почек связана с более поздними стадиями заболевания^{5,12} и большей массой опухоли.¹² Раннее эффективное лечение может улучшить функцию почек — частота такого улучшения достигает 73% (величина зависит от использованных критериев).^{3-5,13,14} В некоторых исследованиях восстановление функции почек по сравнению с необратимым ее ухудшением увеличивало продолжительность жизни.^{3,5,14,15}

Больным MM со сниженной функцией почек требуются новые высокоактивные методы лечения с хорошей переносимостью. Предыдущие исследования показали, что у больных MM с различной степенью снижения функции почек, вплоть до необходимости в диализе, эффективен бортезомиб.¹⁵⁻²³ Ухудшение функции почек не влияет на фармакокинетику бортезомиба, поэтому снижения начальной дозы не требуется.²⁴ Бортезомиб одобрен для первой линии лечения MM на основании результатов международного исследования III фазы VELCADE as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone (VISTA). В этом исследовании участвовали ранее нелеченные больные MM; комбинация бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) превосходила мелфалан и преднизолон (MP) по всем показателям эффективности, в т. ч. частоте ответа, времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ).²⁵ В предыдущем исследовании MP отмечена более низкая частота ответа и статистически значимо более короткая продолжительность жизни у пациентов с ухудшением функции почек. Авторы предположили, что из-за повышенной частоты гематологической токсичности может потребоваться снижение дозы мелфалана.¹⁰ Поэтому был выполнен когортный анализ данных исследования VISTA, чтобы определить эффективность и безопасность VMP в сравнении с MP у больных со сниженной функцией почек, а также оценить обратимость ухудшения функции почек.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные и дизайн исследования

Дизайн исследования VISTA описан ранее.²⁵ Суть его была следующей: нелеченных больных MM, которым была противопоказана высокодозная химиотерапия, рандомизировали для получения 6-недельных циклов VMP (бортезомиб 1,3 мг/м² в 1–4-й цикл в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни, в 5–9-й цикл в 1, 8, 22 и 29-й дни плюс мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² в 1–4-й день на протяжении 1–9-го цикла; $n = 344$) или MP ($n = 338$). Рандомизация была стратифицирована по исходному уровню β_2 -микроглобулина, альбумина и региону проведения исследования. Исключали пациентов с уровнем креатинина в сыворотке более 2 мг/дл (примерно 20 % больных на момент диагностики MM⁴⁻⁷), т. к. должен был применяться мелфалан, а также лиц с периферической сенсорной нейропатией/нейропатической болью II степени и выше по общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США версии 3.0, т. к. планировалось применение бортезомиба.

Лечение отменяли в случаях прогрессирования заболевания (ПЗ) или неприемлемой токсичности, а также по решению пациента или исследователя. При выраженной токсичности требовалось снижение дозы. При ухудшении функции почек III–IV степени лечение прерывали вплоть до восстановления до I степени или исходного значения. При ухудшении функции почек ниже III степени с уровнем креатинина в сыворотке более 2 мг/дл дозу мелфалана временно уменьшали (9,0 → 4,5 мг/м²), пока уровень креатинина не снизится до 2 мг/дл и менее.

Ответ на лечение определяли с помощью компьютерного алгоритма; больных обследовали на наличие прогрессирования каждые 3 нед. в течение 52 нед., затем — каждые 8 нед. вплоть до ПЗ согласно критериям European Group for Blood and Marrow Transplantation;²⁶ оценивался уровень M-протеина в сыворотке/моче, проводились также иные необходимые исследования. Затем пациентов обследовали минимум каждые 12 нед. Безопасность оценивали в срок до 30 дней от последнего введения исследуемого препарата. Нежелательные явления (НЯ) разделяли по степени выраженности согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США, версия 3.0. Уровень креатинина в сыворотке измеряли в местной лаборатории каждые 3 нед. на протяжении лечения, а также в его конце. Исследование одобрено этическими комитетами всех участвующих в нем учреждений и проведено согласно Хельсинкской декларации и рекомендациям по надлежащей клинической практике Международной кон-

ференции по гармонизации. Все пациенты подписали информированное согласие.

Анализ когорты со сниженной функцией почек

В обеих группах выделяли и анализировали пациентов со сниженной функцией почек на основании исходной СКФ, рассчитанной по величине клиренса креатинина.⁸ Нормальной функцией почек считали СКФ > 50 мл/мин; ухудшение функции (СКФ ≤ 50 мл/мин) было подразделено на умеренное (31–50 мл/мин) и тяжелое (≤ 30 мл/мин). Определение когорты было основано на пересмотренной²⁷ стратификации National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease,²⁸ однако для ухудшения функции почек использовался более низкое пороговое значение (≤ 50 vs ≤ 60 мл/мин), т. к. из-за более старшего возраста пациентов расчетная СКФ может снижаться, несмотря на нормальный уровень креатинина в сыворотке. Частоту ответа на лечение определяли в когорте со сниженной функцией почек по начальным данным VISTA²⁵ для больных, результаты терапии которых можно было оценить.

Анализ обратимости нарушенной функции почек

Обратимость сниженной функции почек определяли как улучшение СКФ от менее чем 50 (исходно) до более чем 60 мл/мин (на фоне лечения). Улучшением функции почек считали повышение СКФ от исходной на 20 мл/мин и более; категории почечного ответа выделяли по критериям Ludwig et al.²¹ (почечный полный ответ [ППО]: исходная СКФ < 50 мл/мин увеличилась до 60 мл/мин и более; почечный частичный ответ [ПЧО]: исходная СКФ < 15 мл/мин повысилась до 30, но < 60 мл/мин; почечный минимальный ответ [ПМО]: исходная СКФ < 15 мл/мин увеличилась до 15, но < 30 мл/мин или исходная СКФ 15, но < 30 мл/мин повысилась до 30, но < 60 мл/мин). Факторы, связанные с обратимостью сниженной функции почек, исследовали с помощью одно- и многофакторного анализа. ОВ и безопасность сравнивали в пределах группы между пациентами с исходной СКФ < 50 мл/мин, у которых сниженная функция почек улучшилась либо нет.

Статистический анализ

Частоту ответа на лечение сравнивали между группами с помощью общего отношения шансов (ОШ), рассчитанного по методу Мантеля—Хэнзеля для стратифицированных таблиц. Значение p вычисляли по критерию χ^2 Кокрана—Мантеля—Хэнзеля. ВДП, ОВ и время до восстановления сниженной функции почек оценивали по методу Каплана—Мейера. Отношение рисков (ОР) для сравнения между группами по когорте было основано на стратифицированном регрессионном анализе Кокса, в котором лечение выступало объясняющей переменной; значение p получали с помощью стратифицированного лог-рангового критерия, если только не требовался иной метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

340 и 337 пациентов, рандомизированных в группы VMP и MP соответственно, получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и были включены в этот анализ. Примерно у 1/3 больных в каждой группе функция почек исходно была снижена, преимущественно в умеренной степени: 19 (6 %), 92 (27 %) и 229 (67 %) пациентов, получавших VMP, и 15 (4 %), 101 (30 %) и 221 (66 %) пациент, получавший MP, имели исходную СКФ ≤ 30, 31–50 и более 50 мл/мин соответственно; у 0 и 2 пациентов из групп VMP и MP соответственно СКФ была ниже 15 мл/мин. Исходные характеристики групп в целом и соответствующих когорт со сниженной функцией почек были близкими (табл. 1). Когорта со сниженной функцией почек, особенно с выражено сниженной, включала большее число больных с III стадией MM согласно International Staging System (ISS) и исходным уровнем β_2 -микроглобулина более 5,5 мг/л, поскольку последний показатель отражает как массу опухоли, так и функцию почек.

Таблица 1. Исходные характеристики больных и заболевания в группах VMP и MP в целом и в когортах, выделенных по степени снижения функции почек

Показатель	Группа VMP					Группа MP				
	Всего (n = 340)	СКФ, мл/мин				Всего (n = 337)	СКФ, мл/мин			
		≤ 30 (n = 19)	31–50 (n = 92)	≤ 50 (n = 111)	> 50 (n = 229)		≤ 30 (n = 15)	31–50 (n = 101)	≤ 50 (n = 116)	> 50 (n = 221)
Медиана возраста, лет	71	76	75	75	70	71	76	75	75	70
Мужчины, %	51	26	48	44	54	49	27	39	37	56
Белые, %	88	84	85	85	90	87	93	84	85	88
Азиаты, %	10	11	14	14	8	11	7	15	14	9
ОСШК ≤ 70%, %	36	63	40	44	32	33	33	41	40	29
Стадия III по ISS, %	34	84	58	62	21	34	80	52	56	22
Медиана содержания β ₂ -микроглобулина, мг/л	4,2	8,2	6,15	6,3	3,5	4,3	9,0	5,7	6,0	3,7
β ₂ -микроглобулин > 5,5 мг/л, %	33	84	54	59	20	33	73	51	54	22
Медиана концентрации альбумина, г/дл	3,3	3,3	3,2	3,2	3,3	3,3	3,2	3,2	3,2	3,3
Альбумин ≥ 3,5 г/дл, %	42	42	43	43	41	38	40	35	36	39

Сокращения: ОСШК — общее состояние по шкале Карновского; ISS — International Staging System.

Эффективность

Общая частота ответа и частота ПО были выше в группе VMP по сравнению с MP (табл. 2), причем ОШ последовательно свидетельствовало о преимуществе VMP, в т. ч. у всех пациентов со сниженной (в целом: ОШ 2,458, $p = 0,001$; ПО: ОШ 7,060, $p < 0,00001$) или нормальной функцией почек (в целом: ОШ 6,085; $p < 0,00001$; ПО: ОШ 15,851; $p < 0,00001$), у больных с умеренным ухудшением (в целом: ОШ 2,340; $p = 0,0053$; ПО: ОШ 8,647; $p < 0,0001$) и в малой когорте с выраженным ухудшением этой функции (в целом: ОШ 3,571; $p = 0,1205$; ПО: ОШ 3,231; $p = 0,2268$). В пределах группы VMP общая частота ответа и частота ПО были сходны в разных когортах. Медиана времени до первого ответа на VMP была короткой и не имела существенных отличий у больных с разной степенью ухудшения функции почек; этот показатель был последовательно меньше, чем медиана времени до первого ответа на MP. Медиана продолжительности ответа на VMP была в целом длиннее, чем ответа на MP, а также больше у пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с ее снижением в обеих группах.

ВДП было больше при использовании VMP по сравнению с MP: ОР последовательно свидетельствовало о преимуществе VMP у пациентов с тяжелым (ОР 0,209; $p = 0,1381$), умеренным (ОР 0,546; $p = 0,0201$) или любым ухудшением функции почек (ОР 0,517; $p = 0,0057$), а также у больных с нормальной функцией почек (ОР 0,481; $p < 0,0001$). В обеих группах (VMP и MP) ВДП было близким у пациентов со сниженной и нормальной функцией по-

чек (рис. 1, А). При медиане срока наблюдения 25,9 мес. ОВ была выше в группе VMP по сравнению с MP: ОР последовательно свидетельствовало о преимуществе VMP у пациентов с тяжелым (ОР 0,63; $p = 0,4687$), умеренным (ОР 0,611; $p = 0,0615$) и любым ухудшением функции почек (ОР 0,699; $p = 0,1242$), а также у больных с нормальной функцией почек (ОР 0,636; $p = 0,0235$) (см. табл. 2). В обеих группах (VMP и MP) ОВ была немного выше у пациентов с нормальной функцией почек (рис. 1, В). На момент прекращения сбора данных последующую терапию получали 129 (38 %) и 194 (57 %) пациента в группах VMP и MP соответственно. Среди больных из группы MP с СКФ ≤ 50 и > 50 мл/мин соответственно 28 (24 %) и 56 (25 %) человек получали химиотерапию следующей линии, содержащую бортезомиб (48 и 41 % пациентов, получавших любую последующую терапию, соответственно).

Улучшение сниженной функции почек

Частота улучшения сниженной функции почек была выше в группе VMP: СКВ превысила 60 мл/мин у 49 (44 %) из 111 больных с исходной СКФ < 50 мл/мин по сравнению с 40 (34 %) из 116 пациентов в группе MP. В группе VMP улучшение наступило у 7 (37 %) из 19 больных с СКФ < 30 мл/мин и у 42 (46 %) из 92 пациентов с СКФ 30, но < 50 мл/мин; в группе MP аналогичные показатели составили 1 (7 %) из 15 и 39 (39 %) из 101. По критериям почечного ответа Ludwig et al.²¹ у 44 % (49 из 111) и 34 % (40 из 116) пациентов в группах VMP и MP соответствен-

Таблица 2. Частота ответа, ВДП и ОВ в группах VMP и MP в целом и в когортах, выделенных по степени снижения функции почек

Показатель	Группа VMP					Группа MP				
	Всего (n = 340)	СКФ, мл/мин				Всего (n = 337)	СКФ, мл/мин			
		≤ 30 (n = 19)	31–50 (n = 92)	≤ 50 (n = 111)	> 50 (n = 229)		≤ 30 (n = 15)	31–50 (n = 101)	≤ 50 (n = 116)	> 50 (n = 221)
Можно оценить ответ, n	337	19	92	111	226	331	15	99	114	217
Частота ответа, %	71	74	67	68	72	35	47	45	46	29
Частота ПО, %	30	37	29	31	30	4	13	4	5	3
Медиана времени до первого ответа, мес.	1,4	1,0	1,1	1,0	1,4	4,2	3,5	3,3	3,4	4,9
Медиана длительности ответа, мес.	19,9	18,5	16,3	16,9	22,4	13,1	10,8	13,1	12,9	20,5
Медиана ВДП, мес.	24,0 ^a	19,8	24,0	19,9	НД	16,6 ^a	14,5	16,1	16,1	18,0
Медиана ОВ, мес.	НД ^a	28,7	НД	НД	НД	НД ^a	24,7	НД	31,9	НД
1-летняя ОВ, %	88,6 ^a	78,9	85,2	84,1	90,7	81,7 ^a	71,8	77,4	76,7	84,2
2-летняя ОВ, %	77,8 ^a	65,5	70,9	70,1	81,4	68,2 ^a	64,6	59,8	60,1	72,4
3-летняя ОВ, %	71,6 ^a	НД	68,2	60,7	76,9	58,7 ^a	НД	42,2	41,5	67,9

Сокращения: НД — нет данных.
^aITT-популяция: n = 344 для VMP, n = 338 для MP.

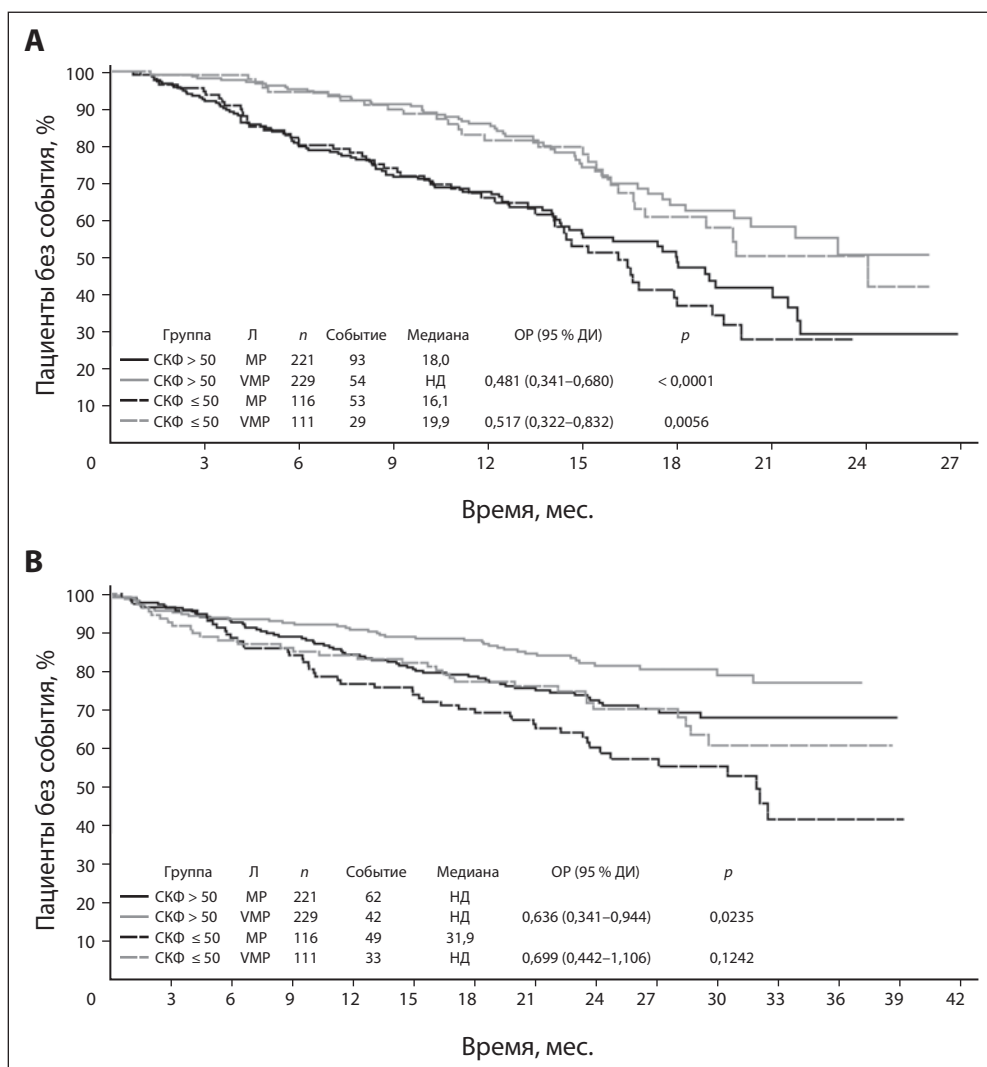


Рис. 1. (А) ВДП и (В) ОВ в группах VMP и MP у пациентов с нормальной (СКФ > 50 мл/мин) и сниженной (СКФ ≤ 50 мл/мин) функцией почек. 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; Л — лечение; НД — нет данных

но наступил ППО; у 1 из 2 больных, получавших MP, развился ПЧО; у 8 (42 %) из 19 и 10 (67 %) из 15 лиц из групп VMP и MP соответственно был получен ПМО. У большинства пациентов с улучшением сниженной функции почек при применении как VMP (42 из 49, 86 %), так и MP (25 из 40, 63 %), СКФ повысилась на 20 мл/мин и более. СКФ увеличилась на 20 мл/мин и более еще у 4 больных, получавших VMP, и у 9 — MP, однако они не соответствовали критериям улучшения сниженной функции почек.

Время до улучшения сниженной функции почек у пациентов с исходной СКФ < 50 мл/мин было статистически значимо меньше при использовании VMP по сравнению с MP (рис. 2, А). Медиана времени до улучшения сниженной функции почек в группе VMP составила 2,1 мес. (диапазон 0,2–11,8 мес.), MP — 2,4 мес. (диапазон 0,2–13,6 мес.).

Факторы, влияющие на улучшение сниженной функции почек по данным одно- и многомерного анализа, перечислены в табл. 3. Согласно многомерному анализу, частота улучшения была статистически значимо выше у больных моложе 75 vs ≥ 75 лет (ОШ 0,45; p = 0,006) и у пациентов с менее тяжелым ухудшением функции почек (СКФ ≥ 30, но < 50 vs < 30 мл/мин; ОШ 0,43, p = 0,027). Кроме того, терапия VMP по сравнению с MP приближалась к статистически значимому уровню (ОШ 1,50; p = 0,07). Частота ответа была выше у больных с обратимым vs необратимым снижением функции почек при использовании как VMP (36 [73 %] из 49 vs 40 [65 %] из 62), так и MP (24 [60 %] из 40 vs 28 [38 %] из 74). Заслуживает внимания тот факт, что функция почек улучшилась у 37 и 24 % пациентов (p = 0,1321; односторонний точный критерий Фишера) с исходной СКФ < 50 мл/мин, ко-

торые не ответили на VMP и MP соответственно. В обеих группах у пациентов с улучшением сниженной функции почек и без такового ОВ не имела статистически значимых отличий (рис. 2, В).

Безопасность

Медиана числа полученных циклов химиотерапии у больных с СКФ ≤ 30, 31–50 и более 50 мл/мин в группе VMP составила 9, 7 и 8 соответственно; в группе MP — 4, 8 и 7 циклов соответственно. Профили безопасности VMP и MP в целом и в зависимости от СКФ представлены в табл. 4.²⁹ В обеих группах у пациентов с СКФ ≤ 50 мл/мин частота НЯ IV–V степени (максимальная выраженность) и серьезных НЯ была несколько выше, чем у больных с СКФ > 50 мл/мин. В группе VMP частота отмены или снижения дозы бортезомиба вследствие НЯ у больных из этих когорт была близкой, однако в группе MP частота отмены из-за НЯ слегка повысилась у пациентов со сниженной функцией почек. В обеих группах наблюдалась тенденция к более частому снижению дозы мелфалана из-за НЯ по мере ухудшения функции почек.

В небольшой когорте больных с СКФ ≤ 30 мл/мин, получавших VMP, гематологические побочные эффекты встречались чаще, а общая частота НЯ IV степени (42 %) и серьезных НЯ (63 %) была несколько выше, чем у пациентов с СКФ 31–50 мл/мин. В то же время частота НЯ V степени и снижения дозы/отмены бортезомиба вследствие НЯ была близкой или более низкой. Частота заболеваний почек и мочевых путей (в т. ч. НЯ в виде ухудшения функции почек, почечной недостаточности и азотемии) была выше в когорте

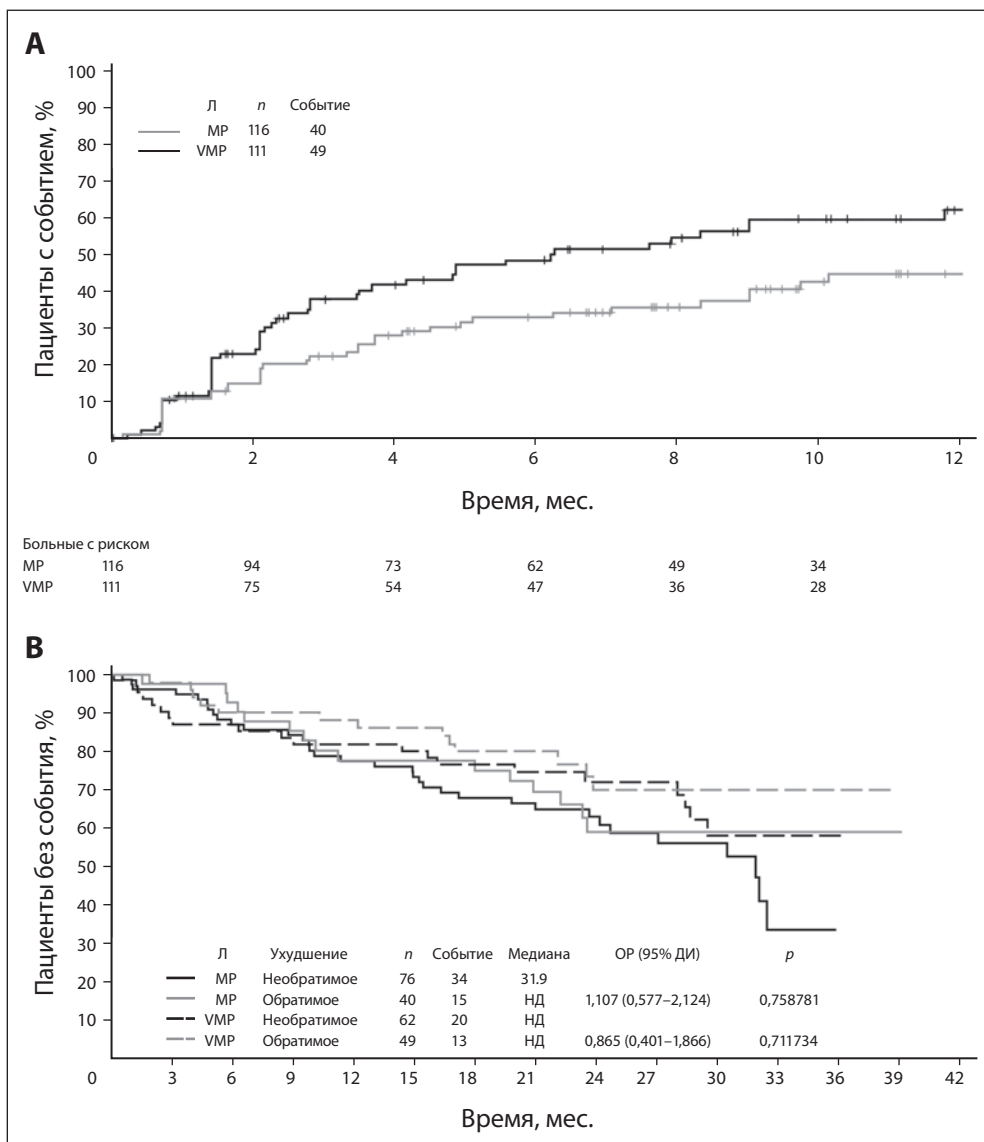


Рис. 2. Оценка по методу Каплана—Мейера (А) времени до улучшения функции почек при лечении по схеме VMP или MP у больных с исходной СКФ < 50 мл/мин (50%-й квантиль: 9,0 vs 13,6 мес.; ОР 1,586; $p = 0,03$; 1-месячная частота: 13,2 vs 9,6% соответственно) и (В) ОВ в зависимости от обратимости ухудшения функции почек. 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; Л — лечение; НД — нет данных

с серьезным ухудшением функции почек (32%) по сравнению с пациентами с СКФ 31–50 или более 50 мл/мин (24 vs 11% соответственно). В группе MP частота нейтропении, тромбоцитопении, НЯ IV–V степени и отмены препаратов из-за НЯ была выше у больных с серьезным ухудшением функции почек по сравнению с когортой с умеренным ухудшением.

У больных с улучшением функции почек профиль безопасности был лучше, чем у лиц с необратимым ухудшением этой функции. Так, в группе VMP частота НЯ V степени (8 vs 15%), серьезных НЯ (43 vs 60%) и отмены вследствие НЯ (6 vs 24%) была ниже у пациентов с обратимым снижением функции почек; аналогичная картина наблюдалась и в группе MP: частота НЯ IV степени — 25 vs 37%, V степени — 10 vs 13%, отмены из-за НЯ — 8 vs 24%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий когортный анализ исследования VISTA — крупнейший на текущий момент, в котором оценивается активность, переносимость и влияние химиотерапии на основе бортезомиба на обратимость сниженной функции почек у больных MM. Следует отметить, что вследствие исключения больных с уровнем креатинина в сыворотке более 2 мг/дл, у большинства пациентов в данном анализе функция почек была снижена умеренно. Как показал этот анализ, схема VMP высокоактивна и хорошо переносится нелечен-

ными больными со сниженной функцией почек. Результаты анализа отражают общие сведения об эффективности в исследовании VISTA:²⁵ VMP превосходит MP во всех когортах пациентов со сниженной функцией почек по таким показателям, как частота ответа, время до наступления ответа, его длительность, ВДП и ОВ. Хотя все показатели эффективности между когортами отличались, различия между VMP и MP не достигли статистической значимости для небольших когорт с выраженным снижением функции почек, вероятно, из-за малого числа больных, хотя ОШ для частоты ответа и ОР для ВДП соответствовали данным по другим когортам, т. е. о преимуществе VMP. Аналогично, хотя ОВ была выше и ОР последовательно свидетельствовало о преимуществе VMP перед MP и было близким к ОР для выборки в целом (0,644; $p = 0,0032$),³⁰ различия в ОВ не достигали статистически значимой величины у больных с ухудшением функции почек, вероятно, вследствие небольших размеров когорт и малого числа летальных исходов на момент прекращения сбора данных. На анализ ОВ могло повлиять последующее лечение: так, в группе MP 24% больных со сниженной функцией почек и 25% — с нормальной в дальнейшем получали химиотерапию на основе бортезомиба.

В группе VMP общая частота ответа и частота ПО, а также ВДП не менялись у больных с нарушенной (СКФ ≤ 50 мл/мин) функцией почек по сравнению с участниками, у которых эта функция была в норме (СКФ > 50 мл/мин). При использовании VMP быстрый от-

Таблица 3. Факторы,^a влияющие на частоту улучшения функции почек в группах VMP и MP и в выборке в целом, по данным одно- и многомерного анализа

Фактор	Группа VMP			Группа MP			Выборка в целом			
	Частота улучшения, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> (одном.)	Частота улучшения, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> (одном.)	Частота улучшения, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> (одном.)	<i>p</i> (многом.)
Возраст, лет										
< 75	61	0,28 (0,13–0,61)	0,001	39	0,70 (0,32–1,51)	0,360	49	0,45 (0,26–0,78)	0,004	0,006
≥ 75	30			31			30			
СКФ, мл/мин										
≥ 30	46	0,69 (0,25–1,92)	0,483	39	0,11 (0,01–0,90)	0,039	42	0,43 (0,18–0,99)	0,047	0,027
< 30	37			7			24			
Группа										
MP	—	—	—	34	—	—	34	1,50 (0,88–2,57)	0,137	0,070
VMP	44			—			44			
Ответ по критериям ЕВМТ (≥ 40) ^b										
Нет	37	1,52 (0,67–3,46)	0,315	24	2,69 (1,21–5,96)	0,015	29	2,17 (1,24–3,81)	0,007	—
Да	47			46			47			
Лучший ответ по М-протеину ^b										
Снижение < 50 %	26	2,57 (0,85–7,71)	0,093	17	3,67 (1,37–9,82)	0,010	20	3,31 (1,60–6,85)	0,001	—
Снижение ≥ 50 %	48			42			45			

Сокращения: *p* (многом.) — значение *p*, полученное в многомерном анализе; *p* (одном.) — значение *p*, полученное в одномерном анализе; ВГН — верхняя граница нормы; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ЕВМТ — European Group for Blood and Marrow Transplantation.
^a Другие факторы (ММ с секрецией только легких цепей vs другие подтипы ММ, кальций < ВГН vs ≥ ВГН и белок Бенс-Джонса < 1 vs ≥ 1 г/сут), по результатам одномерного анализа, не имели статистической значимости ни в одной группе и поэтому не приводятся.
^b Этот фактор не включен в многомерный анализ, т. к. на него сильно влияет схема терапии.

вет наблюдался независимо от функции почек, что важно для терапии больных со сниженной функцией почек.^{31,32} У больных с нарушением функции почек, особенно с выражено сниженной, ОВ была несколько меньше, чем у пациентов с СКФ > 50 мл/мин. Этот факт может отражать сочетание нескольких неблагоприятных факторов, в т. ч. более поздние стадии ММ у таких пациентов. Наши результаты согласуются с другими анализами, не обнаружившими влияние сниженной функции почек на активность химиотерапии на основе бортезомиба,^{16,17,19,23,33} а также подтверждают данные

других исследований, продемонстрировавших выраженную активность бортезомиба в качестве терапии первой линии и лечения рецидивов/рефрактерной ММ у больных с нарушенной функцией почек, в т. ч. у тех, кому требуется диализ.^{15-23,33-36}

На профиль безопасности VMP нарушенная функция почек влияла лишь до некоторой степени: частота НЯ IV–V степени и серьезных НЯ повысилась, но длительность терапии и частота отмены или уменьшения дозы бортезомиба из-за НЯ у пациентов со сниженной или нормальной

Таблица 4. Профиль безопасности, включающий ключевые нежелательные явления в группах VMP и MP в целом и в когортах, выделенных по степени снижения функции почек

НЯ, <i>n</i> (%)	Группа VMP					Группа MP				
	Всего (<i>n</i> = 340)	СКФ, мл/мин				Всего (<i>n</i> = 337)	СКФ, мл/мин			
		≤ 30 (<i>n</i> = 19)	31–50 (<i>n</i> = 92)	≤ 50 (<i>n</i> = 111)	> 50 (<i>n</i> = 229)		≤ 30 (<i>n</i> = 15)	31–50 (<i>n</i> = 101)	≤ 50 (<i>n</i> = 116)	> 50 (<i>n</i> = 221)
Любое НЯ	338 (99)	19 (100)	91 (99)	110 (99)	228 (100)	326 (97)	15 (100)	98 (97)	113 (97)	213 (96)
Максимальная выраженность любого НЯ										
III степень	181 (53)	8 (42)	38 (41)	46 (41)	135 (59)	148 (44)	3 (20)	43 (43)	46 (40)	102 (46)
IV степень	96 (28)	8 (42)	33 (36)	41 (37)	55 (24)	92 (27)	7 (47)	31 (31)	38 (33)	54 (24)
V степень	27 (8)	2 (11)	11 (12)	13 (12)	14 (6)	27 (8)	3 (20)	11 (11)	14 (12)	13 (6)
Ключевые НЯ ≥ III степени ^a										
Нейтропения	137 (40)	9 (47)	36 (39)	45 (41)	92 (40)	128 (38)	10 (67)	38 (38)	48 (41)	80 (36)
Тромбоцитопения	127 (37)	13 (68)	40 (43)	53 (48)	74 (32)	102 (30)	8 (53)	36 (36)	44 (38)	58 (26)
Анемия	62 (18)	8 (42)	18 (20)	26 (23)	36 (16)	92 (27)	5 (33)	37 (37)	42 (36)	50 (23)
Периферическая сенсорная нейропатия	44 (13)	3 (16)	8 (9)	11 (10)	33 (14)	—	—	—	—	—
Невралгия	30 (9)	—	6 (7)	6 (5)	24 (10)	1 (< 1)	—	—	—	1 (< 1)
Пневмония	29 (9)	1 (5)	7 (8)	8 (7)	21 (9)	22 (7)	—	9 (9)	9 (8)	13 (6)
Любое серьезное НЯ	155 (46)	12 (63)	46 (50)	58 (52)	97 (42)	121 (36)	6 (40)	41 (41)	47 (41)	74 (33)
Отмена терапии из-за НЯ	50 (15)	2 (11)	16 (17)	18 (16)	32 (14)	47 (14)	4 (27)	17 (17)	21 (18)	26 (12)
Снижение дозы из-за НЯ ^a										
Бортезомиб	165 (49)	7 (37)	48 (52)	55 (50)	110 (48)	—	—	—	—	—
2-е снижение дозы бортезомиба	62 (18)	3 (16)	15 (16)	18 (16)	44 (19)	—	—	—	—	—
Мелфалан	50 (15)	5 (26)	21 (23)	26 (23)	24 (10)	44 (13)	4 (27)	16 (16)	20 (17)	24 (11)

^a Снижение дозы бортезомиба (1,3 → 1,0 → 0,7 мг/м²) требовалось, если 3/8 (1–4-й цикл) или 2/4 (5–9-й цикл) доз в предыдущем цикле были пропущены вследствие гематологической токсичности (тромбоциты < 30 × 10⁹/л, гемоглобин < 8 г/дл, абсолютное число нейтрофилов < 0,75 × 10⁹/л). Снижение дозы мелфалана (9,0 → 6,75 → 4,5 мг/м²) было необходимо при развитии нейтропении IV степени или тромбоцитопении < 25 × 10⁹/л (≥ 5 дней). Дозы бортезомиба и мелфалана также требовалось снижать при негематологической токсичности III степени и выше. Периферическую нейропатию, вызванную бортезомибом, лечили согласно общепризнанным рекомендациям.²⁹

функцией почек были сходными. Стоит отметить, что частота периферической сенсорной нейропатии III степени и выше, вызванной бортезомибом, не отличалась в когортах с нарушенной функцией почек. Это согласуется с данными других исследований, в которых ухудшение функции почек не было связано со значительными изменениями профиля безопасности бортезомиба.^{16,17,19,23} В группе МР наблюдалась аналогичная тенденция: некоторое уменьшение безопасности у пациентов с ухудшением функции почек, особенно в малой когорте с выраженным ее снижением. Следовательно, наши данные позволяют предполагать эффект, независимый от добавления к терапии бортезомиба, возможно связанный с усилением гематологической токсичности у больных с умеренным или выраженным снижением функции почек, о чем сообщалось ранее.¹⁰ Таким образом, мелфалан, по-видимому, не идеальный препарат для сочетания с бортезомибом у больных с выраженным ухудшением функции почек. Более подходящими комбинациями представляются бортезомиб и дексаметазон, бортезомиб, доксорубин и дексаметазон или бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, хотя в настоящее время нет данных по первой линии терапии у больных с ухудшением функции почек, в случаях, когда трансплантация невыполнима.

В значительной части случаев (44 %) VMP улучшает сниженную функцию почек; при многомерном анализе обнаружена тенденция к статистической значимости при сравнении с МР. Стоит отметить, что частота улучшения функции почек у больных с исходной СКФ < 30 мл/мин, получавших VMP и МР, составила 37 vs 7 % соответственно. У некоторых пациентов функция почек улучшалась быстро, что, вероятно, было связано с быстрым ответом на лечение, особенно при использовании VMP, хотя важными могли оказаться и такие вспомогательные мероприятия, как введение жидкости. В более мелких исследованиях зафиксирована сходная частота восстановления функции почек, а также устранение потребности в гемодиализе в некоторых случаях.^{15,18,20-22,33,35,36} Интересно, что у отдельных пациентов функция почек улучшалась, но при этом они не соответствовали критериям ответа, разработанным European Group for Blood and Marrow Transplantation; аналогичные сведения имеются и в других публикациях.^{3,22} Таким образом, даже небольшое снижение массы опухоли может сопровождаться восстановлением функции почек, которая была снижена умеренно. Кроме того, показано, что у больных с рецидивом ММ³⁸ бортезомиб значительно снижает уровень цистатина-С — эндогенного маркера сниженной функции почек.³⁷

Согласно нашему анализу, у пациентов с улучшением функции почек профиль безопасности более благоприятен, чем у лиц с необратимым нарушением функции почек, возможно, за счет ослабления гематологической токсичности, связанной с мелфаланом.¹⁰ Однако до настоящего времени не зафиксировано повышения ОВ, вероятно, вследствие небольшой прогностической значимости умеренного (СКФ 31, но < 50 мл/мин) снижения функции почек у большинства таких пациентов. Для того чтобы выявить различия в выживаемости, может потребоваться более длительное наблюдение. Кроме того, оценка ОВ затруднена доступностью для больных с умеренным ухудшением функции почек других эффективных способов лечения.

В заключение стоит отметить, что VMP — выполнимая активная и хорошо переносимая схема химиотерапии для больных с впервые диагностированной ММ и умеренным ухудшением функции почек; высокодозная химиотерапия таким пациентам противопоказана. VMP превосходит МР независимо от функции почек; на эффективность и без-

опасность VMP умеренное ухудшение функции почек влияет незначительно.

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: William Deraedt, Johnson & Johnson (C); Kevin Liu, Johnson & Johnson (C); Andrew Cakana, Johnson & Johnson (C); Helgi van de Velde, Johnson & Johnson (C) **Консультант или советник:** Meletios A. Dimopoulos, Millennium Pharmaceuticals (C), Ortho-Biotech (C); Paul G. Richardson, Millennium Pharmaceuticals (C), Johnson & Johnson (C), Celgene (C); Ofer Shpilberg, Johnson & Johnson (C); Martin Kropff, Janssen-Cilag (C), Celgene (C); Michel Delforge, Ortho-Biotech (C), Celgene (C); Rik Schots, Janssen-Cilag (C), Celgene (C); Jesus F. San Miguel, Janssen-Cilag (C), Celgene (C), Millennium Pharmaceuticals (C) **Владелец акций:** William Deraedt, Johnson & Johnson; Kevin Liu, Johnson & Johnson, The Medicine Company; Helgi van de Velde, Johnson & Johnson **Гонорары:** Meletios A. Dimopoulos, Millennium Pharmaceuticals, Ortho-Biotech; Paul G. Richardson, Millennium Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Celgene; Martin Kropff, Janssen-Cilag, Celgene; Maria T. Petrucci, Janssen-Cilag, Celgene, Roche; Michel Delforge, Ortho-Biotech, Celgene; Rik Schots, Celgene; Maria-Victoria Mateos, Janssen-Cilag, Ortho-Biotech; Jesus F. San Miguel, Janssen-Cilag, Celgene, Millennium **Средства на исследование:** Meletios A. Dimopoulos, Ortho-Biotech; Nuriet K. Khuageva, Janssen Pharmaceutica NV; Julia Alexeeva, Janssen Pharmaceutica NV **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Martin Kropff, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel **Предоставление материалов исследования или больных:** Paul G. Richardson, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Ofer Shpilberg, Efstathios Kastritis, Martin Kropff, Maria T. Petrucci, Michel Delforge, Julia Alexeeva, Rik Schots, Maria-Victoria Mateos, Andrew Cakana, Jesus F. San Miguel

Сбор и обработка данных: Paul G. Richardson, Ofer Shpilberg, Efstathios Kastritis, Martin Kropff, Tamas Masszi, William Deraedt, Andrew Cakana, Helgi van de Velde

Анализ и интерпретация данных: Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, William Deraedt, Kevin Liu, Andrew Cakana, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel

Подготовка рукописи: Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel

Окончательное одобрение рукописи: Meletios A. Dimopoulos, Paul G. Richardson, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva, Ofer Shpilberg, Efstathios Kastritis, Martin Kropff, Maria T. Petrucci, Michel Delforge, Julia Alexeeva, Rik Schots, Tamas Masszi, Maria-Victoria Mateos, William Deraedt, Kevin Liu, Andrew Cakana, Helgi van de Velde, Jesus F. San Miguel

ЛИТЕРАТУРА

1. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al: Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients: The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 53:207-212, 1994
2. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al: Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22:1485-1493, 2008
3. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E: Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis—Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 65:175-181, 2000
4. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal failure in multiple myeloma: Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 150:1693-1695, 1990
5. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al: Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 158:1889-1893, 1998
6. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al: Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 48:337-341, 2007
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78:21-33, 2003
8. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
9. Abbott KC, Agodoa LY: Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 56:207-210, 2001
10. Carlson K, Hjorth M, Knudsen LM: Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure: A retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br J Haematol* 128:631-635, 2005
11. Chen N, Lau H, Kong L, et al: Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 47:1466-1475, 2007
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412-3420, 2005
13. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al: Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 92:546-549, 2007
14. Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al: Renal involvement in multiple myeloma: A 10-year study. *Ren Fail* 22:465-477, 2000
15. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al: Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: Identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma* 9:302-306, 2009
16. Ailawadhi S, Mashtare TL, Coignet MV, et al: Renal dysfunction does not affect clinical response in multiple myeloma (MM) patients treated with bortezomib-based regimens. *Blood* 110:442a, 2007 (suppl; abstr 1477)
17. Blade J, Sonneveld P, San Miguel JF, et al: Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: Efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clin Lymphoma Myeloma* 8:352-355, 2008
18. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al: Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: A multicenter retrospective study. *Blood* 109:2604-2606, 2007
19. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al: Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma: Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 103:1195-1200, 2005
20. Ludwig H, Drach J, Graf H, et al: Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 92:1411-1414, 2007
21. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al: Bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) for reversal of acute light chain induced renal failure (ARF) in multiple myeloma (MM): Results from a phase II study. *Blood* 112:1261a, 2008 (suppl; abstr 3682)
22. Roussou M, Kastritis E, Migkou M, et al: Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 49:890-895, 2008
23. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008
24. Millennium Pharmaceuticals Inc: VELCADE® (bortezomib) for Injection: Prescribing information. Cambridge, MA; Issued June 2008, Rev 9, 2008
25. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008
26. Blade J, Samson D, Reece D, et al: Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation: Myeloma Subcommittee of the EBMT. *Br J Haematol* 102:1115-1123, 1998
27. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH: Staging of chronic kidney disease: Time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 19:844-846, 2008
28. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003
29. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al: Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24:3113-3120, 2006
30. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: Bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 112:242A, 2008 (suppl; abstr 650)
31. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al: Myeloma management guidelines: A consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 4:379-398, 2003
32. Kyle RA, Rajkumar SV: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 351:1860-1873, 2004
33. Gentile M, Ciulli S, Petrucci MT, et al: Bortezomib (VEL) based regimens in multiple myeloma (MM) patients with renal impairment (RI): A preliminary retrospective Italian multicenter study. *Blood* 112:1260a-1261a, 2008 (suppl; abstr 3681)
34. Gladney SP, Lonial S, Kaufman JL: Multiple myeloma presenting with advanced renal failure: A case report and new treatment options. *Clin Lymphoma Myeloma* 8:52-54, 2008
35. Malani AK, Gupta V, Rangineni R: Bortezomib and dexamethasone in previously untreated multiple myeloma associated with renal failure and reversal of renal failure. *Acta Haematol* 116:255-258, 2006
36. Mohrbacher A, Levine AM: Reversal of advanced renal dysfunction on bortezomib treatment in multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 23:612s, 2005 (suppl; abstr)
37. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al: Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 21:1855-1862, 2006
38. Terpos E, Katodritou E, Tsiatsakis E, et al: Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica* 94:372-379, 2009



Успехи клинической онкологии 2009: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Nicholas J. Petrelli,^a Eric P. Winer,^a Julie Brahmer,^b Sarita Dubey,^b Sonali Smith,^b Charles Thomas,^b Linda T. Vahdat,^c Jennifer Obel,^c Nicholas Vogelzang,^c Maurie Markman,^c John W. Sweetenham,^c David Pfister,^c Mark G. Kris,^c Lynn M. Schuchter,^c Raymond Sawaya,^c Derek Raghavan,^c Patricia A. Ganz,^c Barnett Kramer

American Society of Clinical Oncology,
Alexandria, VA.

Получено 13 октября 2009 г.; одобрено
14 октября 2009 г.; до выхода из печати
опубликовано 9 ноября 2009 г. на
сайте: www.jco.org.

^a Исполнительный редактор.

^b Член редакционной коллегии.

^c Специальный редактор.

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

По поводу репринтов просьба
обращаться к Nicholas J. Petrelli, MD,
Helen F. Graham Cancer Center, 4701
Ogletown-Stanton Rd, Ste 1213, Newark,
DE 19713; e-mail: npetrelli@christiana-
care.org.

© 2009 by American Society of Clinical
Oncology

0732-183X/09/2735-6052/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6171

ОБРАЩЕНИЕ ПРЕЗИДЕНТА ASCO

Как показывает эта статья и как свидетельствует история, инвестиции в клинические исследования злокачественных новообразований окупаются. С 1990 г. смертность от злокачественных опухолей снизилась на 15 %. В настоящее время $2/3$ больных живут после постановки диагноза как минимум 5 лет, в то время как 40 лет назад этот показатель составлял 50 %. Качество жизни пациентов существенно улучшилось. Кроме того, благодаря достижениям фундаментальной медицины мы вошли в эру индивидуализированного лечения, приспособленного к уникальным генетическим характеристикам больного.

Клинические онкологические исследования, наконец, получили необходимое финансирование. Федеральная финансовая помощь увеличилась впервые за 5 лет. В рамках мер по экономическому стимулированию в краткосрочные биомедицинские исследовательские проекты вкладываются миллиарды долларов, а президент Обама обещает инвестировать «излечение от рака уже в наше время».

Однако, несмотря на имеющийся прогресс, злокачественные новообразования остаются для американцев «убийцей номер 2». С ростом численности и старением населения заболеваемость, согласно прогнозам, к 2020 г. увеличится приблизительно вдвое. С научной точки зрения злокачественные опухоли крайне сложны; это не одна болезнь, а множество, и они все чаще определяются не источником происхождения опухоли, а тысячами генетических вариаций, эпигенетических изменений, посттранскрипционных модификаций и сочетаниями этих механизмов. Благодаря прояснению этих сложных факторов мы начинаем понимать, почему некоторые злокачественные опухоли особенно устойчивы к лечению — факт, который достаточно давно известен. Другие виды злокачественных новообразований фатальны, поскольку обычно диагностируются поздно, когда лечение малоэффективно.

Для осуществления нового прорыва величина государственной помощи должна соответствовать величине проблемы. Годы скудного федерального финансирования исследований привели к остановке и даже отказу от клинических исследовательских проектов, ухудшению исследовательской инфраструктуры и оттоку талантливых врачей в другие области. В настоящей статье American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии, ASCO) одобряет происходящее сейчас увеличение финансирования и обращается к Конгрессу США с предложением дать обязательства по многолетнему наращиванию поддержки клинических онкологических исследований, проводимых Национальными институтами здоровья и Национальным институтом рака США. Не стоит ожидать значительных достижений в лечении злокачественных новообразований без постоянного и прогнозируемого вложения средств на федеральном уровне.

Несмотря на то что широкомасштабные клинические исследования — это краеугольный камень улучшения помощи пациентам, достижения в онкологии значат мало, если они недоступны нуждающимся в них людям. Для лиц, страдающих злокачественными опухолями, отсутствие медицинской страховки может означать выбор между жизнью и смертью. Согласно оценкам, у 32 % онкологических больных в США страховка не покрывает некоторые пункты лечения, в результате более $1/4$ пациентов не обращаются за медицинской помощью.

Мы должны покончить с различиями в доступности медицинской помощи. ASCO верит, что реформа здравоохранения должна обеспечить каждому онкологическому больному получение высококачественного лечения. Поэтому мы сделали доступность онкологической помощи высшим приоритетом в нашей публичной программе.

Я верю, что достижения, описываемые в этой статье, дают нам надежду. И хотя впереди сделать предстоит еще очень много, благодаря инвестированию в надежные национальные программы по клиническим исследованиям и увеличению доступности высококачественной помощи мы сможем дать каждому пациенту наилучшие шансы на выживание.

Д-р Douglas Blayney

Президент

Американского общества клинической онкологии

J Clin Oncol 27:6052-6069. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Каждый год American Society of Clinical Oncology (ASCO) выполняет независимый обзор достижений клинических исследований в онкологии и выявляет те из них, которые оказывают наибольшее влияние на медицинскую помощь. В данной работе «Успехи клинической онкологии 2009» освещено 51 наиболее значимое исследование, включая 15 из них, отражающих, по мнению редакторов, существенные достижения, способные привести к снижению летальности от злокачественных новообразований.

Эти достижения были бы невозможны без государственного вклада в исследование злокачественных опухолей. Однако каждый год злокачественные новообразования все еще уносят жизни более 560 000 американцев. В этой статье ASCO также дает рекомендации по дальнейшей поддержке мер, направленных на борьбу со злокачественными опухолями, путем существенного увеличения фондов финансирования онкологических исследований, укрепления национальной системы клинических исследований и обеспечения гарантированной высококачественной медицинской помощи онкологическим больным.

Краткое содержание

Достижения в индивидуализации лечения и создании таргетных средств. Сегодня мы наблюдаем отход от принципа, согласно которому всем пациентам с одной опухолью показано одинаковое лечение. Накопление знаний по биологии злокачественных опухолей позволило разработать точно нацеленные подходы к лечению, основанные на генетических особенностях конкретного больного или опухоли. Крупные достижения в области индивидуализированного лечения и таргетных препаратов за последний год включают следующее.

- Первый таргетный препарат для лечения рака желудка. Впервые доказана эффективность трастузумаба (Герцептин; Genentech, США) — препарата, который широко используется для лечения рака молочной железы с экспрессией HER2, при другом типе рака. В крупном клиническом исследовании показано, что добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии позднего рака желудка повышало выживаемость пациентов на 26 % (это касается тех случаев, когда опухоль в большом количестве экспрессирует HER2).
- Первая эффективная иммунотерапия нейробластомы. Сообщается, что иммунотерапия на основе антител (называемых химерными антителами к GD2 ch.14.18), мишенью которых служит специфичный для опухолевых клеток гликолипид, побуждает иммунную систему атаковать опухолевые клетки. В результате при нейробластоме с высоким риском (опухоль периферической нервной системы, наиболее часто выявляемая у детей младшего возраста) снижается риск рецидива, а выживаемость возрастает на 20 %.
- Цетуксимаб улучшает выживаемость при метастатическом раке головы и шеи. Впервые за 30 лет в рандомизированном клиническом исследовании показано, что добавление к первоначальной химиотерапии цетуксимаба (Эрбитукс; ImClone Systems, США) — препарата, целью которого служит рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), увеличивает общую выживаемость при раке головы и шеи на 20 %, а безрецидивную — на 46 %.
- Эффективность гефитиниба при раке легкого зависит от статуса EGFR. В крупном клиническом исследовании,

давшем новое понимание наиболее эффективного применения таргетного гефитиниба (Иресса; AstraZeneca, США), сообщается, что лечение гефитинибом в качестве препарата первой линии замедляет прогрессирование немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у некурящих или мало курящих уроженцев Азии, у которых опухоль имеет мутации гена EGFR, в отличие от тех, у кого данная мутация отсутствует. Исследователи отметили также, что пациенты без мутаций EGFR лучше отвечали на стандартную химиотерапию.

- Одобрение таргетных препаратов для лечения рака почки и глиобластомы. Рак почки на поздней стадии и глиобластома — наиболее трудно излечимые опухоли, сопровождающиеся высокой летальностью. В 2009 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило новые препараты для лечения обоих заболеваний. FDA разрешило бевацизумаб (Авастин; Genentech), который влияет на рост и развитие кровеносных сосудов опухоли, в качестве монотерапии глиобластомы, ранее подвергшейся лечению. Это первый за 10 лет препарат, одобренный для лечения этого заболевания. Бевацизумаб в комбинации с интерфероном также разрешен для лечения метастазов почечно-клеточного рака (ПКР). Основанием для этого стало исследование, продемонстрировавшее, что указанная комбинация увеличивала выживаемость (общую и без прогрессирования). FDA разрешило к применению эверолимус (Афинитор; Novartis, США) в случаях, когда ПКР прогрессирует, несмотря на лечение другими таргетными препаратами. Мишенью эверолимуса служит белок mTOR, стимулирующий рост и деление опухолевых клеток.

Новые стандарты медицинской помощи. В этом году, по результатам нескольких долгожданных клинических исследований, установлены новые стандарты медицинской помощи, а также подтверждено преимущество определенных схем лечения при раке желчных путей, легкого и простаты. Главные достижения включают следующее.

- Первый стандарт медицинской помощи при раке желчных путей. Результаты самого крупного из когда-либо проводившихся исследований поздних стадий рака желчных путей (рака желчного пузыря и желчных протоков) подтвердили, что комбинация гемцитабина (Гемзар; Eli Lilly, США) и цисплатина — наиболее эффективный способ лечения, который увеличивает выживаемость и замедляет прогрессирование болезни примерно на 1/3 по сравнению с монотерапией гемцитабином.
- Поддерживающая терапия пеметрекседом улучшает выживаемость при поздних стадиях рака легкого. Благодаря результатам крупного международного исследования поддерживающая терапия пеметрекседом (Алимта; Eli Lilly) стала новым стандартом лечения при поздних стадиях неплоскоклеточного НМРЛ. Исследователи показали, что после стандартной химиотерапии пеметрексед увеличивал общую выживаемость на 50 % по сравнению с плацебо, при этом риск побочных эффектов низок.
- Послеоперационная лучевая терапия улучшает выживаемость при раннем раке простаты. По результатам крупного исследования с медианой наблюдения 13 лет, проведение лучевой терапии после простатэктомии снижает риск прогрессирования рака простаты, улучшает выживаемость почти на 30 %. Эти данные

установили новый стандарт лечения для больных, которые выбирают хирургическое лечение раннего рака простаты — самой частой формы рака у мужчин.

Профилактика и скрининг злокачественных опухолей. Исследования, опубликованные за последний год, пролили свет на использование и ограничения часто применяемых методов выявления, мониторинга и профилактики злокачественных опухолей. Наиболее значимые исследования включают следующее.

- Анализ на простатический специфический антиген (ПСА) минимально снижает летальность при раке простаты. Исследователи спорят о том, насколько рутинное определение ПСА снижает летальность от рака простаты, более 20 лет — с того момента, как этот метод был внедрен в практику. В этом году получены первые результаты двух крупных скрининговых исследований, согласно которым при рутинном определении ПСА снижение риска смерти от рака простаты незначительное или отсутствует. Более того, рутинное измерение ПСА ведет к гипердиагностике и неоправданному лечению медленно растущих нефатальных опухолей. Эти данные повлияют на обсуждение между врачом и больным риска и пользы определения ПСА.
- Лечение рака яичников на основе увеличения концентрации в крови СА-125 не улучшает результаты. СА-125 — маркер роста рака яичников, а также других видов рака. Исследование крови на повышение концентрации СА-125 используется при наблюдении за пациентками для выявления рецидива рака яичников после первоначального лечения. Данные крупного рандомизированного исследования, опубликованные в этом году, показали, что начало лечения рецидива рака яичников на основании увеличения концентрации СА-125 не улучшало выживаемость по сравнению с отсрочкой лечения до появления симптомов рецидива. Эти данные должны предохранить женщин от тревожности и затрат, с которыми связано частое исследование крови, а также от дорогостоящей и токсичной терапии.
- Вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) эффективна у более взрослых женщин. Исследователи сообщают, что вакцина Гардасил (Merck, США) снижает риск ВПЧ-инфекции, рака шейки матки и других связанных с ВПЧ заболеваний у женщин в возрасте 25–45 лет, ранее не инфицированных штаммами ВПЧ, против которых направлена вакцина. Вакцина в настоящее время разрешена к применению для профилактики инфицирования четырьмя типами ВПЧ у девочек и молодых женщин в возрасте 9–26 лет. Эти данные указывают, что вакцинация полезна более широкому кругу женщин, чем считали ранее.

Крупные исследования, разрешающие ключевые споры относительно лечения рака толстой кишки и молочной железы. В этом году опубликованы результаты двух исследований, посвященных новым лечебным подходам к раку толстой кишки и молочной железы, которые разрешили ключевые разногласия в клинической онкологии.

- Адьювантное лечение бевацизумабом не предотвращает рецидивов рака толстой кишки у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству. Во многих исследованиях показано, что антиангиогенный препарат бевацизумаб улучшает исходы у пациентов с поздними стадиями рака толстой кишки и другими новообразованиями. В этом году исследователи представили результаты применения бевацизумаба после хирургического

вмешательства у пациентов с более ранними стадиями рака толстой кишки. Они показали, что добавление бевацизумаба к стандартной адьювантной терапии не предотвращало рецидивов.

- У пожилых женщин, страдающих раком молочной железы, стандартная трехкомпонентная химиотерапия превосходит монотерапию капецитабином. Существовало мнение о том, что у женщин в возрасте 65 лет и старше с ранним раком молочной железы однокомпонентная адьювантная терапия капецитабином (Кселода; Hoffmann-La Roche, США) столь же эффективна и легче переносится, чем стандартная трехкомпонентная химиотерапия. В этом году в крупном исследовании, в котором сравнивали эти два подхода, показано, что трехкомпонентная схема значительно более эффективна и сопровождалась меньшим числом побочных эффектов, чем монотерапия капецитабином.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В данной работе «Успехи клинической онкологии 2009» освещены значимые достижения, представленные в исследованиях злокачественных опухолей в 2009 г. К сожалению, злокачественные опухоли все еще остаются лидирующей причиной смерти среди американцев в возрасте до 85 лет и второй по частоте причиной общей смертности (рис. 1 и 2).

ASCO дает следующие рекомендации для ускорения развития исследований в онкологии и для обеспечения всех пациентов, страдающих злокачественными опухолями, доступной высококачественной медицинской помощью.

- Увеличение федерального финансирования исследований злокачественных опухолей. Без постоянного федерального финансирования исследований злокачественных заболеваний не стоит ожидать прорыва в их лечении. Несмотря на то что Конгресс и Администрация Президента США Обамы впервые за 5 лет увеличили финансирование исследований злокачественных опухолей в пакете законов об экономическом стимулировании 2009 г. и бюджете на 2010-й налоговый год, для достижения крупных успехов требуется постоянное и надежное финансирование. ASCO попросило Конгресс и Администрацию президента упрочить сделанное путем увеличения федерального финансирования Национальными институтами здоровья (NIH) и Национальным институтом рака (NCI) США и в 2011-м налоговом году.
- Усиление национальной системы клинических исследований. Клинические исследования — это двигатель изучения злокачественных опухолей, но сегодня в них участвуют немногие пациенты. Кроме того, врачам не возмещают полную стоимость участия в исследовании, а современные регулирующие документы по клиническим исследованиям запутаны, затруднительны в исполнении и противоречивы. ASCO рекомендует директивным органам поддержать национальную систему клинических исследований путем предъявления требований к страховым компаниям об оплате расходов, связанных с участием в клинических исследованиях врачей и пациентов, и устранения ограничений в законах на проведение клинических исследований.
- Гарантия получения пациентами высококачественной медицинской помощи. ASCO стало лидером инноваций в разработке и поддержке внедрения в практику высококачественных стандартов медицинской помощи. В настоящей публикации ASCO обращается к си-

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в 2009 г.			5-летняя продолжительность жизни в 1975–2004 гг. (отдельные формы опухолей)			
Локализация	Ожидаемое число смертей	Ожидаемое число новых случаев	Локализация	1975–1977, %	1984–1986, %	1996–2004, %
Все локализации ^a	562 340	1 479 350	Все формы	50	54	66
Легкие и бронхи	159 390	219 440	Простата	69	76	99
Толстая кишка	49 920	106 100	Щитовидная железа	93	94	97
Молочная железа	40 610	194 440	Яички	83	93	96
Поджелудочная железа	35 240	42 470	Меланома ^c	82	87	92
Простата	27 360	192 280	Молочная железа	75	79	89
Неходжкинская лимфома	19 500	65 980	Лимфома Ходжкина	74	79	86
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	18 160	22 650	Эндометрий	88	84	84
Яичник	14 600	21 550	Мочевой пузырь	74	78	81
Пищевод	14 530	16 470	Шейка матки	70	68	73
Мочевой пузырь	14 330	70 980	Почки	51	56	67
Почка и почечная лоханка	12 980	57 760	Прямая кишка	49	57	67
Головной мозг	12 920	22 070	Толстая кишка	52	59	65
Желудок	10 620	21 130	Неходжкинская лимфома	48	53	65
Множественная миелома	10 580	20 580	Гортань	67	66	64
Острый миелолейкоз	90 000	12 810	Ротовая полость ^d	53	55	60
Меланома	8650	68 720	Лейкоз	35	42	51
Хронический лимфолейкоз	4390	15 490	Яичник	37	40	46
Шейка матки	4070	11 270	Головной мозг	24	29	35
Мягкие ткани	3820	10 660	Множественная миелома	26	29	35
Гортань	3660	12 290	Желудок	16	18	25
Желчный пузырь	3370	9760	Пищевод	5	10	17
Эндокринная система	2470	39 330	Легкие	13	13	16
Глотка	2230	12 610	Печень	4	6	11
Язык	1910	10 530	Поджелудочная железа	2	3	5
Ротовая полость	1810	10 750				
Другая локализация в ротовой полости	1650	1830				
Щитовидная железа	1630	37 200				
Кости и суставы	1470	2570				
Острый лимфобластный лейкоз	1400	5760				
Злокачественные новообразования у детей ^b	1380	10 730				
Ходжкинская лимфома	1290	8510				
Тонкая кишка	1110	6230				
Вульва	900	3580				
Мочеточник	790	2270				
Влагалище и другие половые органы (женские)	770	2160				
Задний проход, заднепроходный канал	710	5290				
Хронический миелолейкоз	470	5050				
Яички	380	8400				
Половой член	300	1290				
Глаз	230	2350				

^a Заболеваемость и смертность для всех локализаций, включая злокачественные опухоли, не перечисленные в таблице, учитывая неэпителиальные злокачественные опухоли кожи; другие злокачественные новообразования ЖКТ, органов дыхания, ротовой полости и эндокринной системы; другие формы лейкозов и неустановленную локализацию первичной опухоли.

^b К злокачественным опухолям ротовой полости отнесены новообразования полости носа, рта, языка, зева и глотки. Злокачественные опухоли детского возраста включают лейкоз, опухоли головного мозга и нервной системы, нейробластому, опухоль Вильмса, лимфому Ходжкина, рабдомиосаркому, ретинобластому, остеосаркому и саркому Юинга у детей до 14 лет.

^c Другие злокачественные опухоли кожи, включая плоскоклеточный и базальноклеточный рак, поражают более 1 млн американцев каждый год и не включены в эту таблицу.

^d К злокачественным опухолям ротовой полости отнесены новообразования полости носа, рта, языка, зева и глотки.

Рис. 1. Статистика злокачественных новообразований: заболеваемость и смертность в 2009 г., а также 5-летняя продолжительность жизни в период с 1975 по 2004 г. Источник: American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2009*. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2009

стеме здравоохранения и медицинским работникам с призывом использовать программы качества, чтобы гарантировать, что все пациенты получают высококачественную медицинскую помощь, а также к директивным органам с просьбой законодательно поддерживать полное покрытие стоимости высококачественной всесторонней медицинской помощи пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями.

О ДАННОМ СООБЩЕНИИ

ASCO — лидирующее медицинское общество, представляющее более 27 000 онкологов и других специалистов по всему миру, которые оказывают медицинскую помощь онкологическим пациентам, — подготовило эту публикацию, чтобы письменно зафиксировать существенный прогресс, произошедший за этот год в клиническом исследовании злокачественных опухолей, и осветить развивающиеся в этой области тенденции.

Эта публикация предназначена также заполнить пробел в литературе по онкологии. Настоящая статья — единственная публикация, освещающая существенные достижения в клиническом изучении злокачественных опухолей, и обновляется каждый год; написана для всех, кто интересуется онкологией, включая организаторов здравоохранения, онкологических больных, онкологические организации, ди-

рективные организации, онкологов и других медицинских работников.

Настоящий годовой отчет, пятый по счету, написан под руководством 18 редакторов — ведущих онкологов и других специалистов в области онкологии, включая отдельных редакторов для каждого раздела, посвященного конкретному заболеванию или вопросу. Редакторы проанализировали исследования, опубликованные в реферируемых научных журналах, а также результаты работ, представленных на крупных научных конференциях за последний год (с октября 2008 г. по сентябрь 2009 г.). В публикацию включали только те исследования, которые существенным образом повлияли на представления о злокачественных опухолях или лечение пациентов. Исследования в каждом разделе подразделены на «крупные достижения» и «значимые достижения» в зависимости от их влияния на улучшение медицинской помощи и выживаемость.

Несмотря на то что важные исследования проводятся для всех форм злокачественных опухолей, достижения, которые подпадают под указанные выше критерии, касаются не всех форм злокачественных опухолей за прошедший год. Исследования, включенные в данный годовой отчет, сгруппированы следующим образом:

- Гемобласты.
- Рак молочной железы.
- Злокачественные опухоли ЖКТ.

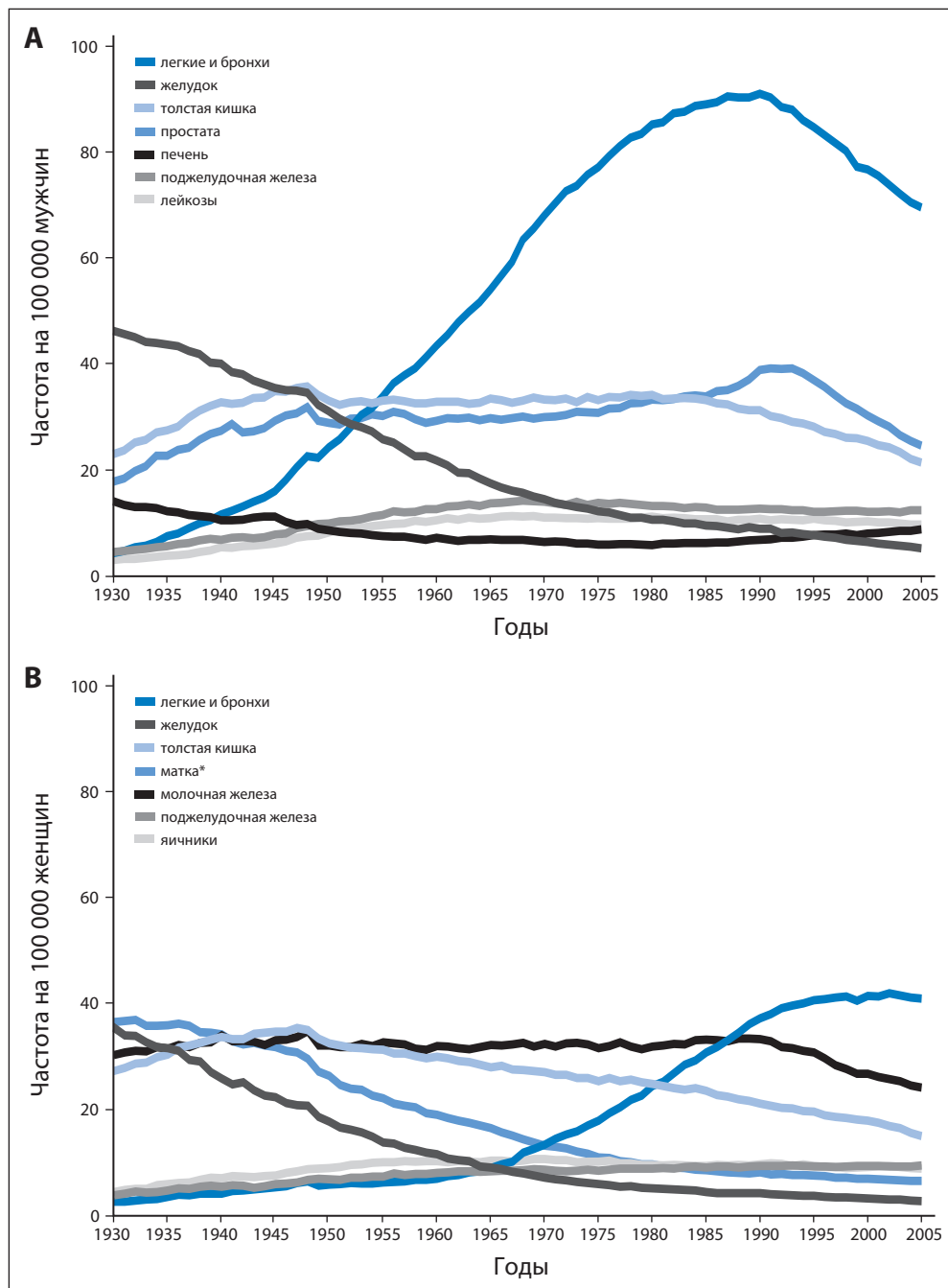


Рис. 2. Стандартизованная по возрасту смертность от злокачественных новообразований различных локализаций в США с 1930 по 2005 г. для мужчин (А) и женщин (В). Источник: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention: *US Mortality Data, 1960 to 2005, US Mortality Volumes, 1930 to 1959*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2008. * Смертность от рака матки представляет собой сумму показателей смертности от рака шейки и тела матки

- Злокачественные опухоли мочеполовой системы.
 - Злокачественные опухоли женских половых органов.
 - Злокачественные опухоли головы и шеи.
 - Злокачественные опухоли легкого.
 - Меланома.
 - Злокачественные опухоли нервной системы.
 - Различия в доступности и результатах противоопухолевого лечения.
 - Качество жизни и медицинской помощи.
 - Профилактика злокачественных новообразований.
- Исследования, включенные в настоящее сообщение, касаются всех аспектов клинической онкологии:
- Эпидемиология (группы населения, подверженные наибольшему и повышенному риску, а также новые подходы для выявления тех, кто нуждается в помощи).
 - Профилактика (химиопрофилактические препараты и вакцины).

- Скрининг, раннее выявление и мониторинг рецидивов злокачественных опухолей.
- Лечение с помощью традиционных методов (хирургическое, химио- и лучевая терапия), новейшие таргетные препараты и иммунотерапия.
- Генетические исследования и методы исследования генотипа.
- Индивидуализированное лечение в онкологии.
- Доступ к высококачественной медицинской помощи.
- Помощь умирающим больным.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы — злокачественная опухоль, наиболее часто диагностируемая у женщин в США. Несмотря на существенный прогресс в лечении заболевания, особенно его ранних стадий, сохраняются существенные пробле-

мы: определенные формы рака молочной железы особенно сложно лечить, некоторые женщины не переносят побочных эффектов стандартной терапии, а успехи в лечении метастатического рака невелики.

В исследованиях за последний год изучали новые подходы к лечению как пациенток в пременопаузе, так и пожилых женщин с ранним раком молочной железы, новые пути для улучшения диагностики, применение новых таргетных препаратов при сложных для лечения формах этой опухоли.

Крупные достижения

Полихимиотерапия превосходит монотерапию капецитабином у пожилых женщин. Среди онкологов существуют разногласия относительно того, легче ли переносят пожилые женщины, страдающие раком молочной железы, химиотерапию одним препаратом, нежели традиционную комбинацию из трех препаратов, которые могут вызывать побочные эффекты, например тошноту, алопецию и нарушения функции сердца. Однако в крупном рандомизированном исследовании Cancer and Leukemia Group B показано, что у женщин 65 лет и старше с операбельным раком молочной железы адъювантная монотерапия капецитабином уступала по эффективности традиционной полихимиотерапии.

Согласно исследованию, у пациенток, получавших только капецитабин, риск рецидива и смерти был в 2 раза выше, чем у женщин, которым проводилось стандартное лечение циклофосфамидом и метотрексатом или фторурацилом либо циклофосфамидом и доксорубицином. 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе капецитабина составили 68 и 86 % соответственно, в группе полихимиотерапии — 85 и 91 % соответственно.¹

Значимые достижения

Компьютерная система выявления увеличивает точность однократного анализа маммограмм. Последнее исследование показало, что интерпретация маммограмм двумя рентгенологами, специализирующимися на патологии молочной железы (двойной анализ), увеличивала частоту выявления рака молочной железы примерно в 4 раза по сравнению с анализом маммограммы одним специалистом. Ввиду недостатка в отдельных районах страны специалистов по интерпретации маммограмм двойной анализ не всегда возможен.

Согласно британскому исследованию, доля рака молочной железы, регистрируемого одним рентгенологом, который использует компьютерную систему выявления (Image-Checker DMax computer-aided detection system, версия 8.1; Hologic; Бифорд, США), аналогична (87,2 %) этому показателю при анализе маммограмм двумя рентгенологами (87,7 %). Эти данные указывают, что компьютерные системы выявления, используемые одним рентгенологом, служат достойной заменой двойному анализу.²

Ингибиторы ПАРП выглядят многообещающе для терапии сложных в лечении случаев рака молочной железы. В двух исследованиях изучали эффективность нового класса таргетных препаратов, названных ингибиторами поли(аденозиндифосфатрибоза)полимеразы — ПАРП, в терапии плохо поддающихся традиционному лечению случаев рака молочной железы — с тройным негативным фенотипом или дефицитом *BRCA1/2* чаще всего вследствие наследственной мутации.

ПАРП используется опухолевыми клетками для восстановления поврежденной ДНК, включая повреждения, причиняемые химиопрепаратами. Препараты, угнетающие ПАРП, нарушают механизмы репарации ДНК, что делает опухолевые клетки более восприимчивыми к химиотерапии, способствуя их гибели.

В рандомизированном исследовании II фазы показано, что добавление к традиционной химиотерапии ингибитора ПАРП BSI-201 повышало выживаемость (общую и без прогрессирования) у женщин с тройным негативным фенотипом рака, при котором опухолевые клетки лишены рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, т. е. мишеней, на которые эффективно воздействуют другие препараты. У пациенток, получавших BSI-201, медиана общей продолжительности жизни составила 9,2 мес., а медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 6,9 мес. по сравнению с 5,7 и 3,3 мес. соответственно у женщин, получавших только стандартную химиотерапию (гемцитабин и карбоплатин).³ Эти данные в настоящее время проверяются в крупном исследовании.

Второе исследование II фазы показало, что у 40 % женщин с прогрессированием на фоне стандартной терапии *BRCA*-дефицитного рака молочной железы отмечалось уменьшение опухоли после получения исследуемого ингибитора ПАРП олапариба. В клетках рака молочной железы, несущих мутации *BRCA*, нарушена репарация ДНК. Олапариб лишает опухолевые клетки другого механизма репарации ДНК, что, видимо, обеспечивает их гибель.⁴

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЖКТ

Злокачественные опухоли ЖКТ включают опухоли пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, желчных путей, ободочной кишки, прямой кишки и заднего прохода. Благодаря колоноскопии злокачественные опухоли толстой кишки обычно диагностируются на ранних, достаточно излечимых стадиях. Однако для более редких злокачественных опухолей ЖКТ, например желудка и желчных путей, подобного метода скрининга нет.

Важные достижения за прошедший год включают новые эффективные методы лечения метастатического рака желудка и рака желчных путей, новые пути для прогнозирования риска рецидива рака толстой кишки и его ответа на лечение, а также результаты первого исследования, оценивающего бевацизумаб как препарат для адъювантной терапии рака толстой кишки.

Крупные достижения

Трастузумаб улучшает выживаемость пациентов с HER2-позитивным раком желудка. Трастузумаб более 10 лет применяется для лечения рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2, в настоящее время продемонстрирована эффективность этого препарата в отношении поздних стадий HER2-позитивного рака желудка. Трастузумаб представляет собой таргетный препарат, который действует за счет блокады рецептора HER2, участвующего в клеточном росте. Впервые эффективность трастузумаба доказана при другой форме рака.

В международном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы, в котором участвовали больные с HER2-позитивным раком желудка, выявлено, что трастузумаб в комбинации со стандартной химиотерапией (фторурацил или капецитабин в комбинации с цисплатином) снижал риск смерти на 26 % по сравнению со стандартной химиотерапией. Медиана продолжительности жизни в группе трастузумаба составила 13,8 мес., в группе стандартной химиотерапии — 11,1 мес.

Частота застойной сердечной недостаточности с клиническими проявлениями (побочный эффект трастузумаба, отмеченный ранее у больных раком молочной железы) в обеих группах была близкой. Частота снижения фракции выброса (показатель сократительной функции сердца) в целом была

низкой (5,9 % в группе трастузумаба vs 1,1 % в группе стандартной терапии), а средняя фракция выброса у больных, получавших трастузумаб, на протяжении всего исследования превышала 60 %.⁵

Первый стандарт лечения поздних стадий рака желчных путей. В исследовании, установившем первый стандарт лечения позднего рака желчных путей (или холангиокарциномы), британские исследователи отмечают, что у пациентов с неоперабельной опухолью желчных путей (желчный пузырь и протоки) комбинация гемцитабина и цисплатина улучшает выживаемость и снижает риск прогрессирования по сравнению с монотерапией гемцитабином.

Исследование показало, что выживаемость без прогрессирования на 30 % больше у больных, получавших гемцитабин и цисплатин (8,5 мес.), по сравнению с пациентами, получавшими только гемцитабин (6,5 мес.). Пациенты, принимавшие оба препарата, также жили на 32 % дольше, чем участники, леченные только гемцитабином (11,7 vs 8,2 мес. соответственно). Комбинация гемцитабина и цисплатина обычно хорошо переносилась.⁶

Бевацизумаб не снижает риск рецидива раннего рака толстой кишки. В рамках рандомизированного исследования III фазы, проведенного National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, установлено, что добавление бевацизумаба к стандартной адъювантной химиотерапии (фторурацил, лейковорин и оксалиплатин [FOLFOX]) не улучшало безрецидивную выживаемость при II и III стадиях рака толстой кишки. Бевацизумаб обладает доказанной эффективностью при поздних стадиях нескольких форм рака; в упомянутом исследовании его впервые изучали в рамках адъювантной терапии.

Пациентов случайным образом распределяли для получения либо стандартной химиотерапии (6 мес. FOLFOX), либо экспериментальной терапии (6 мес. FOLFOX и бевацизумаб, затем монотерапия бевацизумабом в течение 6 мес.). При медиане срока наблюдения 3 года исследователи отметили, что 77,4 % пациентов в экспериментальной группе были живы и не имели признаков опухоли по сравнению с 75,5 % пациентов, получавших стандартную химиотерапию, — различие статистически незначимо. В течение года, когда пациенты получали бевацизумаб, частота прогрессирования болезни снижалась по сравнению с контролем, но возросла после отмены препарата; клиническое значение этого факта неясно.⁷

Значимые достижения

Новый анализ генов прогнозирует риск рецидива рака толстой кишки. Исследователи из National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project и Cleveland Clinic разработали и обновили применение нового молекулярного анализа, прогнозирующего риск рецидива у пациентов со II стадией рака ободочной кишки. Геномный анализ, названный Oncotype DX (Genomic Health, Редвуд-Сити, США), представляет цифровую оценку риска прогрессирования, которую врачи могут использовать вместе с другими методами исследования для определения вероятности рецидива болезни. У больных, имеющих риск прогрессирования, целесообразно проведение химиотерапии после хирургического вмешательства, тогда как пациентам с низким риском безопаснее отказаться от дополнительного лечения и, следовательно, избежать излишних побочных эффектов и затрат. Этот анализ аналогичен другому с тем же названием, который используется у женщин, страдающих раком молочной железы, и является одним из многочисленных новых методов, которые можно использовать для определения тактики лечения злокачественных опухолей и прогноза.

Несмотря на то что исследователям удалось разработать шкалу, точно прогнозирующую риск рецидива рака толстой кишки, они не смогли достичь своей второй цели — валидации отдельной шкалы, которая прогнозировала бы ответ пациента на стандартную химиотерапию (фторурацил и лейковорин) после операции.⁸

Мутации BRAF указывают на худший прогноз у пациентов с метастазами рака толстой кишки. Новые исследования указывают, что ген *BRAF* может, в конечном счете, оказаться столь же полезным, как и ген *KRAS*, для прогнозирования того, кто из пациентов вероятнее всего ответит на ингибиторы EGFR, например цетуксимаб и панитумумаб (Вектибикс; Amgen, США). В одном исследовании отмечалось, что пациенты с метастазами рака толстой кишки с мутациями гена *BRAF*, имевшие нормальные копии гена *KRAS*, не отвечали на лечение этими ингибиторами. По прошествии 6 мес. лечения у пациентов с мутациями *BRAF* по сравнению с лицами с нормальным *BRAF* с большей вероятностью наступало прогрессирование злокачественной опухоли (82 и 59 % соответственно) и они имели меньшую общую выживаемость. Отдельные лабораторные исследования также показали, что лечение ингибитором BRAF со-рафенибом (Нексавар; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Питтсбург, США; Онух Pharmaceuticals, Эмервилль, США) восстанавливало чувствительность рака толстой кишки с мутацией *BRAF* к ингибиторам EGFR.⁹

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Злокачественные опухоли мочевого пузыря, простаты, яичек, мочеочников и мочеиспускательного канала. В последнее время разработаны новые способы лечения ПКР. Развитие методов борьбы с этим заболеванием продолжилось и в прошедшем году. FDA одобрило два новых препарата: один — для пациентов с метастазами, а другой — для пациентов, у которых злокачественная опухоль прогрессирует, несмотря на применение других методов лечения (рис. 3). Для мужчин, страдающих раком простаты, за прошедший год отмечено несколько важных достижений в методах лечения этой опухоли на ранних стадиях, а также создан тест для прогнозирования исхода.

Крупные достижения

Лучевая терапия снижает риск метастазов и увеличивает выживаемость после простатэктомии. Приблизительно у 1/3 мужчин, страдающих ранним раком простаты, после операции развиваются метастазы за пределами этого органа. Согласно исследованию, изменившему существующую практику, лучевая терапия после радикальной простатэктомии (хирургическое удаление простаты) снижает риск метастазов на 29 % и улучшает выживаемость на 28 %.

Эти данные получены в долгосрочном исследовании, начатом в 1988 г., медиана срока наблюдения в котором достигла 13 лет. Исследователи показали, что среди мужчин с ранним раком простаты, проходивших лучевую терапию после радикальной простатэктомии, медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 14,7 года по сравнению с 12,9 года у тех, кто не подвергался лучевой терапии; медиана общей выживаемости для обеих групп составила 15,2 и 13,3 года соответственно.¹⁰

Эверолимус одобрен для лечения ПКР. FDA разрешило применение эверолимуса для лечения ПКР в марте 2009 г. Этот препарат, который угнетает мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) — белок, необходимый опухолевым клеткам для роста и деления, разрешен к при-

Препараты, одобренные FDA с октября 2008 г. по сентябрь 2009 г.

Новые одобренные препараты

МНН	Торговое название	Показания	Дата одобрения
Эльтромбопэг	Промакта	Тромбоцитопения (состояние, которое возникает при лейкозах, а также является побочным эффектом химиотерапии) ^a	20.11.2008
Плериксафор	Мозобил	Неходжкинская лимфома и множественная миелома ^b	15.12.2008
Дегареликс	Фирмагон	Поздние стадии рака простаты	24.12.2008
Эверолимус	Афинитор	Поздние стадии ПКР ^c	30.03.2009

Расширение показаний для уже одобренных препаратов

МНН	Торговое название	Показания	Дата одобрения
Бендамустина гидрохлорид	Трианда	Индолентная В-клеточная неходжкинская лимфома, прогрессирующая во время 6-месячного лечения ритуксимабом или содержащими его препаратами ^d	31.10.2008
Иматиниба мезилат	Гливек	Адьювантная терапия взрослых после полной резекции Kit(CD117)-позитивной стромальной опухоли ЖКТ ^e	19.12.2008
Бевацизумаб	Авастин	В виде монотерапии глиобластомы, прогрессирующей после предыдущего лечения ^f	05.05.2009
Пеметрексед	Алимта	Поддерживающая терапия местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного НМРЛ при условии, что опухоль не прогрессировала после 4 циклов платиносодержащей химиотерапии первой линии	02.07.2009
Бевацизумаб	Авастин	Лечение пациентов с метастазами ПКР (в комбинации с интерфероном- α)	31.07.2009

^a Одобрен для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, у которых имеется недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомиию.

^b Одобрен в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток для сбора и последующей аутотрансплантации.

^c Одобрен для лечения пациентов с поздними стадиями ПКР после неудачи терапии сунитинибом или сорафенибом.

^d FDA одобрило бендамустина гидрохлорид в 2008 г. для лечения хронического лимфолейкоза.

^e FDA одобрило иматиниба мезилат в 2001 г. для лечения Ph+ хронического миелолейкоза у взрослых; в 2002 г. — для Kit-позитивных нерезектабельных и/или метастатических стромальных опухолей ЖКТ; в 2003 г. — для лечения Ph+ хронического миелолейкоза у детей; в 2006 г. — для лечения Ph+ острого лимфобластного лейкоза, миелодиспластических синдромов и миелополиферативных опухолей, гиперэозинофильного синдрома, агрессивного системного мастоцитоза и выбухающей дерматофибросаркомы.

^f FDA одобрило бевацизумаб в 2004 г. для лечения первой или второй линии при метастатическом раке толстой кишки вместе с внутривенной химиотерапией на основе фторурацила.

Рис. 3. Препараты, одобренные FDA с октября 2008 г. по сентябрь 2009 г. Ph — филадельфийская хромосома; МНН — международное непатентованное название

менению у пациентов с рецидивом или прогрессированием опухоли после предшествующего лечения сунитинибом (Сун-тент; Pfizer, Нью-Йорк, США) и/или сорафенибом.¹¹

FDA одобрило применение эверолимуса на основании клинического рандомизированного исследования III фазы, показавшего, что в случаях прогрессирования метастатического ПКР, несмотря на лечение сунитинибом и/или сорафенибом, назначение эверолимуса давало более высокую продолжительность жизни без прогрессирования, чем плацебо (4,0 vs 1,9 мес. соответственно).¹²

Бевацизумаб замедляет прогрессирование болезни и одобрен FDA при метастатическом ПКР. Бевацизумаб, который разрешен для лечения поздних стадий рака толстой кишки, легкого и молочной железы, одобрен FDA в виде комбинации с интерфероном для лечения метастатического ПКР. Одобрение основано на данных двух исследований III фазы, представленных на ежегодной встрече ASCO 2009.

Исследование AVOREN (Avastin in Renal) показало, что пациенты, получавшие бевацизумаб и интерферон альфа-2а, имели медиану выживаемости без прогрессирования 10,4 мес. по сравнению с 5,5 мес. в группе монотерапии интерфероном. Общая выживаемость тоже была немного выше среди пациентов, принимавших бевацизумаб и интерферон, по сравнению с получавшими только интерферон (23,3 vs 21,3 мес. соответственно).¹³

Сходное исследование Cancer and Leukemia Group B показало, что пациенты, принимавшие бевацизумаб и интерферон, имели медиану выживаемости без прогрессирования 8,4 мес. по сравнению с 4,9 мес. у пациентов, получавших

только интерферон; общая выживаемость немного выше в группе бевацизумаба, но различие не было статистически значимым (18,3 vs 17,4 мес. соответственно).¹⁴

Значимые достижения

FDA разрешило к применению тест для прогнозирования результатов лечения рака простаты. В 2008 г. FDA одобрило тест, названный CellSearch (Veridex, США), для прогнозирования выживаемости и мониторинга лечения у мужчин с поздними стадиями рака простаты. Врачи могут использовать тест, чтобы принять более адекватное решение, например, при выборе метода лечения и степени его агрессивности.

Одобрение FDA получено на основании данных, продемонстрировавших, что тест полезен для выявления циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) перед лечением (для прогнозирования выживаемости) и после него (обеспечивает дополнительную информацию об ответе на лечение). Например, у мужчин, которые имеют неблагоприятный показатель ЦОК (≥ 5 ЦОК на 7,5 мл) до лечения, медиана общей продолжительности жизни равна 11,5 vs 21,7 мес. у мужчин с благоприятным числом ЦОК (< 5 ЦОК на 7,5 мл). Более того, число ЦОК позволяет прогнозировать общую выживаемость точнее, чем уровень ПСА.¹⁵

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Злокачественные опухоли женских половых органов включают опухоли шейки и тела матки, яичников, маточных труб,

вульвы и влагалища. Самое частое из этих новообразований — рак яичников, который к тому же часто диагностируется на поздних стадиях.

Новые и важные исследования, опубликованные в прошлом году, будут иметь далеко идущие последствия в отношении мониторинга рака яичников. В другом исследовании подтверждена эффективность овариэктомии для профилактики рака молочной железы и яичников у женщин с высоким риском. Третье исследование демонстрирует, что вакцина против ВПЧ также надежно предотвращает рак шейки матки у женщин в возрасте 24–45 лет.

Крупные достижения

Нет необходимости в частом исследовании СА-125, чтобы выявить прогрессирование рака яичников. У женщин, у которых завершено лечение рака яичников, нет необходимости в ежеквартальном исследовании крови на СА-125, целью которого служит ранняя диагностика прогрессирующей опухоли. В первой работе, посвященной этому вопросу, европейские исследователи сообщили, что раннее начало лечения при выявлении прогрессирования рака яичников только по увеличению концентрации СА-125 не улучшало общую выживаемость по сравнению с лечением, отложенным до появления клинических симптомов. Этот факт предохранит многих женщин от волнений, связанных с частым определением СА-125 в крови. Возможно, полученные данные изменят тактику наблюдения за женщинами, у которых достигнута ремиссия рака яичников: лечение второй линии можно безопасно отложить, пока не разовьются симптомы прогрессирования.

В этом исследовании сравнивали общую выживаемость у женщин, у которых после начальной химиотерапии удалось добиться ремиссии рака яичников. В одной группе химиотерапию второй линии начинали при повышении концентрации СА-125, во второй — терапию откладывали до тех пор, пока не появятся физикальные симптомы рецидива (например, боль в области таза и увеличение живота). Исследователи отметили, что, даже несмотря на то что в первой группе химиотерапию второй линии начинали в среднем на 5 мес. раньше, общая выживаемость была одинаковой (41 мес. от завершения первоначального лечения).¹⁶

Вакцина против ВПЧ эффективна у женщин более старшего возраста. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании показано, что вакцина против ВПЧ предупреждает 90,5 % случаев ВПЧ-инфекции, а также вызванных этим вирусом доброкачественных и злокачественных заболеваний половых органов у женщин в возрасте 24–45 лет, которые получили все три дозы вакцины и наблюдались более 2 лет. Вакцина в настоящее время одобрена для применения у женщин в возрасте 9–26 лет; это новое исследование демонстрирует, что женщины более старшего возраста, не инфицированные ВПЧ, тоже могут получить пользу от этой вакцины.

Вакцина Гардасил, изучавшаяся в этом исследовании, четырехвалентна и направлена против самых распространенных штаммов ВПЧ (6, 11, 16 и 18-го). Продолжаются исследования, призванные определить, как долго вакцина обеспечивает защиту от рака шейки матки; такие данные могут помочь оценить соотношение эффективности/затрат на эту вакцину у женщин старше 26 лет.¹⁷

Значимые достижения

Установлено, что профилактическая операция снижает риск рака молочной железы и яичников у женщин с мутациями гена BRCA. Анализ объединенных данных 10 исследований, опубликованных в период с 1999 по 2007 г., подтвердил, что у женщин — носительниц мутаций

гена *BRCA* удаление яичников и маточных труб снижало риск рака молочной железы на 51 %, а риск рака яичников и маточных труб — на 79 %.

Исследователи заключили, что полученные результаты должны использоваться как руководство для снижения заболеваемости у женщин с повышенным генетическим риском этих форм злокачественных опухолей. Так, у женщин с наследственными мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* риск рака молочной железы в течение жизни достигает 84 %, а яичников и маточных труб — 46 %.¹⁸

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Злокачественные опухоли крови и лимфатической системы, называемые гемобластомами, включают лейкозы, лимфомы и множественную миелому. За прошедший год клиницисты опубликовали результаты нескольких значимых исследований, включая одно, в котором была создана индивидуальная терапевтическая вакцина для пациентов с фолликулярной лимфомой, и два исследования ранних стадий, в рамках которых опубликованы данные об экспериментальных таргетных препаратах для некоторых лимфом и лейкозов.

Значимые достижения

Биоваксид (Biovest, Тампа, США) — индивидуальная вакцина, удлиняющая безрецидивную выживаемость при фолликулярной лимфоме. Согласно 8-летнему рандомизированному клиническому исследованию III фазы, Биоваксид (индивидуальная терапевтическая вакцина) удлиняет безрецидивную выживаемость у нелеченных больных с фолликулярной лимфомой. У получавших Биоваксид медиана времени до прогрессирования составила 44,2 мес. по сравнению с 30,6 мес. у пациентов в контрольной группе, т. е. возросла на 47 %.

Биоваксид производится индивидуально из тканей опухоли, полученных при биопсии от конкретного пациента. Мишенью для вакцины служит белок, уникальный для каждого пациента, называемый идиотипом, который экспрессируется В-клетками фолликулярной лимфомы. Нормальные В-лимфоциты, которые не экспрессируют опухолевый белок, сохраняются. Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности Биоваксида у пациентов, получавших лечение ритуксимабом (часто применяемый способ лечения, который не изучался в указанном исследовании), и для определения того, может ли вакцина быть полезна для лечения других В-клеточных лимфом.¹⁹

Пралатрексат способен контролировать Т-клеточную лимфому. В исследовании II фазы PROPEL показано, что исследуемый препарат пралатрексат уменьшил опухоли у 29 % пациентов с периферической Т-клеточной лимфомой, персистирующей или рецидивировавшей, несмотря на традиционную терапию; еще у 11 % пациентов опухоли полностью регрессировали. Пралатрексат ингибирует активность белка, называемого RFC-1, который гиперэкспрессируется Т-клеточной лимфомой.

Это на сегодняшний день наиболее крупное проспективное исследование одного препарата у пациентов с рецидивом или рефрактерной Т-клеточной лимфомой. В настоящее время препарат находится на рассмотрении FDA.²⁰

Во многообещающем исследовании ранней стадии продемонстрирована активность фостаматиниба при лимфоме и хроническом лейкозе. Экспериментальный препарат фостаматиниб принадлежит к новому классу пероральных таргетных препаратов для лечения лимфом и хронических лейкозов. Фостаматиниб действует путем угнетения киназы Syk, которая участвует в воспалении

и регуляции функций иммунной системы. Исследование I фазы показало, что фостаматиниб существенно уменьшил опухоли у 54 % пациентов с хроническим лимфолейкозом, у 21 % — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, у 11 % — с лимфомой из клеток зоны мантии и у 10 % пациентов с фолликулярной лимфомой. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования в исследовании составила 4,5 мес.; препарат обычно хорошо переносился. Фостаматиниб — один из первых таргетных препаратов для приема внутрь, который продемонстрировал активность при лимфомах; остальные препараты против лимфом вводят внутривенно.²¹

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Злокачественные опухоли головы и шеи включают опухоли ротовой полости, гортани, глотки, полости носа и придаточных пазух. Большая часть этих опухолей связана с курением и злоупотреблением алкоголем; недавно выявлена значительная корреляция между раком ротоглотки и предшествующей ВПЧ-инфекцией.

В исследованиях за прошедший год оценивали новые таргетные препараты и новые комбинации противоопухолевых средств. Также продемонстрировано, что для определения ВПЧ-инфекции у больных раком головы и шеи может использоваться простой пероральный тест.

Крупные достижения

Добавление цетуксимаба к первоначальной химиотерапии увеличивает продолжительность жизни при распространенном раке головы и шеи. Цетуксимаб в настоящее время одобрен в виде монотерапии рецидивов или метастазов рака головы и шеи, который не отвечает на лечение препаратами платины. В клиническом исследовании III фазы, включавшем 442 пациента, известном как EXTREME (Erbix in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer study), показано, что не подвергавшиеся ранее лечению больные с рецидивом или метастазами рака головы и шеи, которые получали цетуксимаб дополнительно к цисплатину или карбоплатину в комбинации с фторурацилом, жили на 20 % дольше (10,1 vs 7,4 мес. соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими только цитостатики, и имели увеличенные медианы времени до прогрессирования на 46 % (5,6 vs 3,3 мес. соответственно).²² Побочные эффекты, например гипомагниемия (нарушения электролитного баланса в виде низкой концентрации ионов магния), кожные реакции III степени, инфузионные реакции и сепсис, чаще возникали в группе цетуксимаба, но связанные с лечением летальные исходы, как правило, наступали у пациентов, которые получали только цитостатики.

За последние 30 лет исследования новых химиотерапевтических режимов не привели к достоверному увеличению продолжительности жизни больных плоскоклеточным раком головы и шеи. Таким образом, результаты указанного исследования заслуживают особого внимания и изменяют тактику лечения больных с данной опухолью.

Значимые достижения

Пероральный тест на ВПЧ может применяться как скрининговый инструмент при определенных злокачественных опухолях головы и шеи. Данные нового исследования указывают, что анализ жидкости, полученной при орошении рта, может использоваться в будущем для диагностики ВПЧ-инфекции полости рта и выявлять лиц, имеющих более высокий риск определенных видов рака головы

и шеи. Знание о ВПЧ-статусе становится важным фактором в оценке лечения больных раком головы и шеи. Проведенные исследования свидетельствуют, что ВПЧ-положительные опухоли лучше отвечают на лечение, а в клинических исследованиях начата стратификация пациентов на группы по ВПЧ-статусу.

В 2009 г. исследователи показали, что больные раком головы и шеи, инфицированные ВПЧ-16, с большей вероятностью имели определяемый уровень вируса в слюне по сравнению с пациентами, отрицательными по ВПЧ-16. Используя амплификацию ДНК для анализа жидкости, полученной путем орошения рта 0,9% раствором натрия хлорида, которая содержит естественным образом слущивающиеся клетки слизистой оболочки, исследователи обнаружили, что пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи и инфицированные ВПЧ-16 с большей в 8,6 раза вероятностью имели определяемый уровень ВПЧ в слюне до лечения и с большей в 2,9 раза вероятностью — после лечения по сравнению с пациентами, страдающими ВПЧ-16-негативными опухолями. Пациенты с ВПЧ-16-положительными опухолями также с большей вероятностью имели другие штаммы ВПЧ высокого риска. Несмотря на то что период наблюдения составил только 21 мес., риск второй злокачественной опухоли был ниже в ВПЧ-16-положительной группе, чем в ВПЧ-16-негативной.²³

Гефитиниб не превосходит метотрексат в улучшении выживаемости при рецидиве плоскоклеточного рака. Хотя большинство злокачественных опухолей головы и шеи продуцирует в значительном количестве EGFR, в новом исследовании сообщается, что направленная против EGFR таргетная терапия гефитинибом не улучшает выживаемость в сравнении со стандартной терапией метотрексатом у пациентов с рецидивом рака головы и шеи. Исследование III фазы, включавшее 486 пациентов, показало, что выживаемость у пациентов, получавших гефитиниб, составила в зависимости от дозы от 5,6 до 6,0 мес. по сравнению с 6,7 мес. у пациентов, которые получали метотрексат. Исходы также не были связаны с числом копий гена EGFR. Качество жизни между группами существенно не различалось, а наблюдавшиеся побочные эффекты были ожидаемыми для применявшихся препаратов, хотя кровоизлияние в опухоль чаще отмечали у пациентов, получавших гефитиниб.²⁴

Два исследования предоставили дополнительную информацию о роли индукционной химиотерапии для сохранения гортани. При раке гортани и гортаноглотки широко используется одновременная химиолучевая терапия, которая обеспечивает наивысшую частоту сохранения гортани. Однако есть мнение, что этот способ лечения нарушает глотание, особенно при опухолях гортаноглотки, и не является оптимальным у пациентов с высоким риском отдаленных метастазов.

Ранее была доказана эффективность в данных условиях индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией, которая позволяет разрешить два упомянутых выше вопроса. За последний год в двух исследованиях получена дополнительная информация о возможностях индукционной химиотерапии.

В рамках первого исследования III фазы, проведенного European Organization for Research and Treatment of Cancer, рандомизировано 450 больных с поздними стадиями рака гортани или гортаноглотки. Участникам назначали либо индукционную химиотерапию (цисплатин и фторурацил) с последующей радикальной лучевой терапией, либо одновременную химиолучевую терапию, при которой низкие дозы цитостатиков чередовали с лучевой терапией. При отсут-

ствии ответа в обеих группах прибегали к хирургическому лечению с последующей лучевой терапией.

Исследователи не отметили статистически значимых различий между группами по основному оцениваемому показателю (выживаемость с функционально полноценной гортанью), а также по медиане выживаемости без прогрессирования. Общая выживаемость также была близкой между группами.

Частота местных и регионарных побочных эффектов была слегка, хотя и статистически незначимо, ниже в группе одновременной химиолучевой терапии, чем в группе индукционной терапии (21 vs 32 % для стоматита III–IV степени и 11 vs 16 % для тяжелого отека и/или фиброза соответственно). Эти данные свидетельствуют, что одновременная химиолучевая терапия менее токсична, чем индукционная терапия, однако четкого превосходства в эффективности не доказано.²⁵ Очевидно, необходимы более эффективные и менее токсичные методы лечения.

Во втором исследовании у пациентов, подвергшихся индукционной терапии, French Head and Neck Oncology Radiotherapy Group подтвердила результаты прежних наблюдений, продемонстрировавших, что химиотерапия цисплатином, фторурацилом и таксаном (в данном случае — доцетаксел) превосходила стандартную химиотерапию цисплатином и фторурацилом.

Исследователи в случайном порядке назначили 213 больным с поздними стадиями рака гортани или гортаноглотки эти две схемы индукционной терапии с последующей локорегионарной лучевой терапией. Пациенты, получавшие трехкомпонентную химиотерапию, в сравнении с пациентами, принимавшими два препарата, имели большую 3-летнюю частоту сохранения гортани (70,3 vs 57,5 % соответственно) и более высокую частоту объективного ответа на химиотерапию (80,0 vs 59,2 %).²⁶

Повторная лучевая терапия снижает риск местного рецидивирования, но не улучшает выживаемость. После первичной операции по поводу рака головы и шеи адьювантная химиотерапия и лучевая терапия по сравнению с только лучевой терапией улучшают контроль над заболеванием при наличии определенных неблагоприятных прогностических факторов (например, опухолевые клетки в краях резекции или распространение опухоли за пределы лимфоузлов). Новейшие методики лучевой терапии делают дополнительную или повторную лучевую терапию выполнимой. Исследователи изучили роль адьювантной химиотерапии и повторной лучевой терапии после операции по поводу рецидива или второй первичной опухоли в области, которую ранее подвергали облучению. В новом исследовании сообщается, что дополнительное облучение вместе с химиотерапией в этих условиях улучшает локорегионарный контроль над опухолью и безрецидивную выживаемость, но не общую выживаемость.

В клиническом исследовании III фазы со 130 участниками повторная лучевая терапия и химиотерапия после операции «спасения» давали меньшую 2-летнюю частоту местных или регионарных рецидивов (примерно 40 vs 80 % в группе стандартного лечения); кроме того, у большего числа пациентов в этой группе не было признаков опухоли (40 vs 18 % в группе стандартного лечения) в сравнении с теми, за кем после операции только наблюдали (выжидательная тактика). Однако добавление к операции химиотерапии и повторной лучевой терапии существенно не увеличивало общую выживаемость (через 3 года в каждой группе живы примерно 30 % пациентов) и сопровождалось примерно 4-кратным увеличением частоты поздней токсичности III–IV степени.²⁷

Рак легкого остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин и женщин в США. На ранних стадиях опухоль редко проявляется клинически, а улучшение выживаемости при рутинном скрининге рака легкого пока еще не доказано. В результате рак легкого часто диагностируется на поздних стадиях, когда его сложно излечить.

За последний год в нескольких исследованиях идентифицированы специфические генетические мутации, которые могут помочь в лечении лиц, страдающих раком легкого, а в крупном клиническом исследовании разработана первая поддерживающая терапия, существенно повышающая выживаемость при раке легкого.

Крупные достижения

Поддерживающая терапия пеметрекседом улучшает выживаемость при определенных подтипах распространенного НМРЛ. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, проведенном в США, показано, что у больных с IIIВ или IV стадией неплоскоклеточного НМРЛ (аденокарцинома и крупноклеточный рак), получавших поддерживающую терапию пеметрекседом до момента, когда опухоль снова начинала расти, медиана продолжительности жизни составила 15,5 мес. по сравнению с 10,3 мес. у пациентов, получавших плацебо. Поддерживающая терапия назначается после того, когда закончена первоначальная химиотерапия и пациент все еще находится в ремиссии; при этом не выжидают, пока опухоль начнет расти. Поддерживающая терапия становится возможной все чаще в результате появления противоопухолевых препаратов, которые можно принимать более длительно с меньшим количеством побочных эффектов.

Эти результаты изменили стандарт лечения пациентов с распространенным НМРЛ.²⁸ Исследователи также проанализировали случаи плоскоклеточного рака легкого и выявили, что поддерживающая терапия пеметрекседом не улучшала выживаемость в этой группе (9,9 мес. для группы пеметрекседа vs 10,8 мес. для пациентов, получающих плацебо).

Статус мутаций опухоли прогнозирует ответ на лечение. Данные проспективного исследования IPASS (Iressa Pan-Asia) впервые продемонстрировали, что у некурящих или мало курящих уроженцев Азии с НМРЛ и мутациями гена *EGFR* опухоль прогрессировала существенно более медленно, когда они получали в качестве первоначального лечения gefitinib, по сравнению с пациентами без этой мутации. Кроме того, больные с мутациями чувствовали себя лучше при приеме gefitiniba, чем стандартной химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел).

У пациентов с мутациями *EGFR* медиана времени до прогрессирования составила 9,5 мес. в группе gefitiniba против 6,3 мес. при назначении традиционной химиотерапии. Напротив, пациенты без мутаций *EGFR* чувствовали себя лучше на фоне традиционной химиотерапии; у этих пациентов медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес. на фоне приема карбоплатина и паклитаксела по сравнению с 1,5 мес. при приеме gefitiniba.²⁹

Значимые достижения

*Транслокации гена *EML4-ALK* позволяют предсказать ответ на пероральный ингибитор киназы рецептора *ALK*.* В исследовании I фазы у пациентов с соматическими генетическими мутациями, а именно транслокацией генов *EML4* и *ALK*, получен значительный ответ на лечение PF-02341066 — пероральным таргетным препаратом для

приема внутрь, угнетающим киназу рецептора ALK, который связан с ростом некоторых форм рака легкого. Из 19 случаев НМРЛ с транслокацией *EML4-ALK* в 10 (53 %) получен частичный ответ. Более крупные исследования проверят эти преимущества и определят их влияние на выживаемость.³⁰ Ни один из этих пациентов не имел мутаций *EGFR*, и поэтому они представляют новую группу больных, страдающих раком легкого, которые получают быстрое и существенное улучшение после назначения перорального ингибитора киназы.

МЕЛАНОМА

Меланома — агрессивная злокачественная опухоль кожи с высокой летальностью. Исследования сосредоточены на биологии этой опухоли, чтобы выявить новые молекулярные мишени терапии.

За прошедший год в ходе одного исследования отмечено, что за последние 15 лет число случаев меланомы в США резко возросло, особенно у пожилых мужчин. Другие значимые исследования содержат многообещающие результаты новых методов лечения, включая терапевтическую вакцину и новый пероральный препарат.

Значимые достижения

Заболеваемость меланомой в США возросла. Заболеваемость меланомой резко возросла, причем это нельзя отнести только на счет большего распространения скрининга. Анализ информации из базы Surveillance, Epidemiology and End Results показывает, что заболеваемость меланомой у нелатиноамериканских белых увеличилась за период с 1992 (18,2 новых случая на 100 000 населения) по 2004 г. (26,3 новых случая на 100 000 населения) на 45 %, возрастая ежегодно на 3,1 %. Наибольший рост наблюдали у мужчин в возрасте 65 лет и старше: от 73,2 нового случая на 100 000 населения в 1992 г. до 126,1 нового случая на 100 000 населения в 2004 г. (ежегодный прирост на 4,5 %). Общая смертность от меланомы за тот же период увеличилась на 0,4 % в год.

Причины этого увеличения остаются неясными и широко обсуждаются. Отчасти этот прирост можно объяснить быстрым увеличением факторов риска окружающей среды и воздействием солнца, а также улучшением скрининга и отчетности. Данные также свидетельствуют, что рост заболеваемости касается всех гистологических подтипов и опухолей любой толщины, включая крупные опухоли более 4 мм в толщину. Если увеличение было бы результатом только усиления скрининга, можно было бы ожидать повышения частоты преимущественно тонких опухолей, которые обычно соответствуют ранней стадии меланомы.³¹

Терапевтические вакцины увеличивают частоту ответа и замедляют рост меланомы. Новая терапевтическая вакцина, которая поддерживает способность иммунной системы бороться с меланомой, обещает замедлить прогрессирование метастатических опухолей. Предварительные данные многоцентрового исследования III фазы показывают, что добавление пептидной вакцины gp100:209-217(210M) к стандартному лечению интерлейкином-2 (ИЛ-2) более чем в 2 раза увеличивает частоту ответа (с 9,7 до 22,1 %) в сравнении с монотерапией ИЛ-2. Время до прогрессирования и общая продолжительность жизни также увеличились в группе вакцины (2,9 и 17,6 мес. соответственно) по сравнению с группой ИЛ-2 (1,6 и 12,8 мес. соответственно).

Вакцину получают из пептида, который представляет собой часть белка gp100 — антигена, присутствующего на клетках меланомы, но не на здоровых клетках. Вакцина заставляет Т-лимфоциты активнее искать и атаковать клетки

меланомы, распознавая антиген gp100 на их поверхности. Исследователи продолжают анализировать долгосрочную эффективность вакцины, а также оценивают ее в различных подгруппах пациентов.³²

Новый препарат PLX4032 наиболее эффективен при мутациях BRAF. Согласно исследованию I фазы, новый пероральный препарат, направленный против киназы BRAF, индуцирует противоопухолевый эффект у больных с меланомой, которая содержит мутации гена *BRAF*. Исследователи сообщили, что у 5 из 7 пациентов, у которых меланома имела мутацию V600E в гене *BRAF*, опухоль уменьшилась (регрессия опухоли до 83 % на срок до 14 мес.) после получения исследуемого препарата PLX4032; пациенты без этих мутаций не имели пользы от приема препарата.

BRAF — наиболее часто мутирующий ген при меланоме: мутации содержатся в 60 % опухолей. Однако другой таргетный препарат против *BRAF*, сорафениб, не вызывал в клинических исследованиях замедления роста меланомы даже при наличии мутации *BRAF*. Исследование PLX4032 — первая демонстрация клинической пользы у пациентов с меланомой от препарата, нацеленного против *BRAF*.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Злокачественные опухоли нервной системы включают опухоли головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы, например нейробластому. За прошедший год благодаря ряду важных исследований улучшилось понимание и лечение глиобластомы — наиболее агрессивной из опухолей головного мозга; FDA одобрило новый метод лечения; сообщается, что терапевтическая вакцина эффективно замедляет рост опухоли; также продолжают попытки картировать геномы некоторых злокачественных опухолей, чтобы идентифицировать их ключевые генетические характеристики. Достигнут значительный прогресс в лечении нейробластомы: исследователи сообщают о первой эффективной иммунотерапии этой опухоли.

Крупные достижения

FDA разрешило применение бевацизумаба при глиобластоме. FDA в мае 2009 г. разрешило применять бевацизумаб в качестве монотерапии глиобластомы у пациентов, которые ранее уже подвергались лечению. Таким образом, бевацизумаб — это первый за 10 лет новый препарат для лечения глиобластомы. Бевацизумаб нарушает кровоснабжение опухоли, которое необходимо ей для роста и распространения.

Одобрение основано на результатах двух исследований, которые продемонстрировали противоопухолевую активность бевацизумаба при поздних стадиях глиобластомы. Так, исследование II фазы показало, что пациенты, которые ранее получали темозоломид (Темодал; Schering-Plough, Кенилворт, США) и лучевую терапию, после применения бевацизумаба имели медиану времени до прогрессирования 16 нед., а медиана общей продолжительности жизни составила 31 нед., что существенно больше, чем при других доступных методах лечения.³⁴ Данные исследований III фазы пока не опубликованы.

Первая эффективная иммунотерапия нейробластомы. Новая иммунотерапия снижает риск рецидива и увеличивает продолжительность жизни у пациентов с нейробластомой высокого риска — сложной в лечении злокачественной опухоли периферической нервной системы, которая в первую очередь поражает детей младшего возраста. Клиническое исследование III фазы, проведенное Children's Oncology Group, показало, что иммунотерапия ch14.18 (хи-

мерными антителами к GD2) снижала риск рецидива и повышала общую продолжительность жизни.

Мишенью антитела ch14.18 служит специфический гликолипид на клетках нейробластомы, названный GD2. После того как антитело связывается с GD2, предполагается, что оно провоцирует иммунную систему атаковать опухоль. Через 2 года все еще живы 86 % пациентов в группе иммунотерапии против 75 % пациентов в группе стандартного лечения. 66 % больных, получивших иммунотерапию, не имели рецидива по сравнению с 46 % больных, которые прошли стандартное лечение.³⁵

Значимые достижения

В исследовании *Cancer Genome Atlas* охарактеризована генетика глиобластом. В *Cancer Genome Atlas* идентифицировано несколько генетических мутаций, характеризующих глиобластому, — это важная информация, которую можно использовать для разработки таргетных препаратов.

Из 206 проанализированных образцов глиобластом в 91 имелись мутации в определенных генетических последовательностях. В ходе анализа идентифицированы мутации в генах глиобластомы *ERBB2*, *NF1* и *TP53* и открыты частые мутации в субъединице гена *PIK3R1*.³⁶ Глиобластома стала первой из нескольких злокачественных опухолей, геном которых картирован исследователями *Cancer Genome Atlas*.

Терапевтическая вакцина замедляет рост глиобластомы и увеличивает продолжительность жизни. Лечение новой терапевтической вакциной, мишенью которой служит аномальный белок глиобластомы, обеспечивает существенно более длительное время до прогрессирования и увеличивает общую продолжительность жизни в несколько раз по сравнению с историческим контролем. В исследовании II фазы показано, что пациенты, получавшие темозоломид, лучевую терапию и вакцину против белка, именуемого III вариантом EGFR (EGFRvIII), имели медиану времени до прогрессирования 14,2 мес., а медиану общей продолжительности жизни — 26 мес. Напротив, в ретроспективной группе сравнения у пациентов с глиобластомой, получавших только темозоломид и лучевую терапию, медиана времени до прогрессирования была 6,3 мес., медиана общей продолжительности жизни — 15 мес.

EGFRvIII экспрессируется примерно половиной всех глиобластом, но присутствует и в нормальных тканях. Авторы обзора рекомендуют оценить вакцину, названную RPRvIII-KLN, в рандомизированном клиническом исследовании III фазы.³⁷

РАЗЛИЧИЯ В ДОСТУПНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Десятилетия инвестиций в исследования злокачественных заболеваний привели к разработке сложных методов скрининга и лечения, которые существенно повысили продолжительность жизни. Пока еще не все американцы имеют доступ к этим достижениям, и многие исследования свидетельствуют, что пациенты из числа национальных меньшинств имеют существенно худшие результаты лечения, чем страдающие злокачественными опухолями нелатиноамериканские белые.

В этом году ASCO опубликовало рекомендации по устранению неравенства в оказании онкологической помощи в США. Другие исследования за последний год пролили свет на неодинаковую доступность медицинской помощи и на молекулярные характеристики злокачественных опухолей у афроамериканцев — информация, которая поможет планировать будущие клинические исследования и уменьшить разрыв в результатах лечения.

Значимые достижения

ASCO выпустило программное заявление, посвященное неравенству в оказании онкологической помощи в США. Программное заявление ASCO «Неравенство в оказании онкологической помощи», выпущенное в апреле 2009 г., содержит рекомендации по устранению неравенства при оказании онкологической помощи в США.³⁸

- Усиление исследований по различиям в качестве медицинской помощи, предоставляемой национальным меньшинствам, по сравнению с белыми пациентами, и факторам, ухудшающим качество медицинской помощи.
- Увеличение включения национальных меньшинств в клинические исследования с тем, чтобы получить ответы на критические вопросы относительно различий в прогрессировании злокачественных новообразований у представителей меньшинств и их лечения.
- Разработка принципов, гарантирующих равный доступ к качественной медицинской помощи, с акцентом на уменьшение страховых выплат и экономических барьеров для получения онкологической помощи.
- Стимулирование этнического разнообразия у занятых в области онкологии для обеспечения большего культурного соответствия помощи, оказываемой представителям национальных меньшинств, и увеличения числа онкологов, практикующих в местностях с недостаточным медицинским обеспечением.
- Освещение неравенства в онкологической помощи на научных конференциях ASCO и обучающих семинарах, а также при обмене информацией между членами общества.

Представители национальных меньшинств имеют меньший доступ к онкологической помощи. Повышенные заболеваемость и летальность от злокачественных новообразований, наблюдаемые у национальных меньшинств, могут быть результатом более ограниченного доступа к специалистам, которые занимаются диагностикой и лечением опухолей. В исследовании, изучавшем демографию и распределение онкологов в округах США, показано, что с каждым процентом увеличения в округе афроамериканского населения происходило снижение числа специалистов, занимающихся скринингом и лечением злокачественных опухолей. Эта тенденция наиболее выражена в отношении радиологов и гастроэнтерологов — врачей, которые чаще всего выполняют колоноскопию. В меньшей степени это касается хирургов, которые часто выполняют операции по поводу рака толстой кишки. Напротив, с увеличением в пределах округа процента американцев азиатского происхождения число специалистов возрастает.³⁹

Исследования, посвященные сходству и различиям в исходах рака молочной железы между белыми и афроамериканскими женщинами. Несмотря на то что рак молочной железы чаще встречается у белых, летальность выше у афроамериканских женщин. В двух исследованиях оценивали факторы, которые вносили вклад в исходы рака молочной железы в этих двух группах.

Исследователи из M. D. Anderson Cancer Center Техасского университета показали, что для одной трудноизлечимой формы рака молочной железы прогрессирование опухоли и общая продолжительность жизни не различаются как у черных, так и у белых женщин, получавших одинаковое лечение. Они отметили, что у афроамериканских женщин с тройным негативным фенотипом опухоли (подтип рака молочной железы, при котором опухолевые клетки лишены рецепторов прогестерона, эстрогенов и HER2) результаты ле-

чения были такими же, как у белых пациенток, получавших ту же схему химиотерапии. Через 3 года у 68 % афроамериканок и у 62 % белых женщин прогрессирования опухоли не наблюдалось, а в живых оставалось 71 % пациенток в обеих группах.⁴⁰

В анализе двух исследований Southwest Oncology Group удалось оценить более обширную выборку больных раком молочной железы. Сообщается, что выживаемость афроамериканок ниже, чем белых женщин, даже после коррекции по таким прогностическим факторам, как число лейкоцитов, раннее прекращение лечения и отсрочка с проведением химиотерапии. Расчетная 10-летняя выживаемость без прогрессирования для афроамериканок составила 78 %. Расчетная 10-летняя общая выживаемость была равна 86 % для белых пациенток и 76 % для афроамериканок. Исследователи заключили, что нет известных факторов, связанных с качеством лечения и его проведением, которые могли бы объяснить расовые различия в выживаемости и прогрессировании заболевания. Следовательно, требуются новые исследования, посвященные биологическим различиям рака молочной железы между афроамериканками и белыми женщинами.⁴¹

Исследования, посвященные молекулярным характеристикам рака толстой кишки у афроамериканцев. Заболеваемость раком толстой кишки у афроамериканцев существенно выше, чем в других этнических группах. В одном исследовании представлен новый взгляд на генетические характеристики рака толстой кишки, которые могут объяснить различия между расовыми группами и помочь выбрать наиболее эффективное лечение.

Изучение рака толстой кишки показало, что в 19,8 % образцов опухолевой ткани, полученных от афроамериканцев, имелась выраженная микросателлитная нестабильность, что почти вдвое выше, чем у населения США в целом. Также выявлено, что значительная микросателлитная нестабильность сопровождается мутациями гена *BRAF* и белков, восстанавливающих повреждения ДНК, но не связана с мутациями *KRAS*. Мутации в *KRAS*, и *BRAF* связаны с агрессивными формами злокачественных опухолей, в т. ч. рака толстой кишки. Эти результаты могут помочь в выборе лечения рака толстой кишки у афроамериканцев, поскольку мишенью определенных противоопухолевых препаратов служит *BRAF*, тогда как другие препараты наиболее эффективны у пациентов с нормальными (не мутантными) генами *KRAS*.⁴²

Низкая распространенность ВПЧ при раке головы и шеи у афроамериканцев может объяснить худший прогноз. Предшествующие исследования продемонстрировали, что у афроамериканцев летальность при раке головы и шеи существенно выше, чем у белых, и что опухоли головы и шеи, содержащие ВПЧ, лучше отвечали на лечение.

В ретроспективном анализе исследования TAX 324 (в его рамках проводилась химиотерапия с последующей химиолучевой терапией по поводу рака головы и шеи) показано, что ВПЧ-статус опухолей, вероятно, служит ключевой причиной расовых различий в исходах. Вероятность наличия ВПЧ-позитивной опухоли у белых пациентов была в 9 раз выше, чем у афроамериканцев, а результаты лечения при таких опухолях существенно лучше. Напротив, медиана общей продолжительности жизни у афроамериканцев и белых с ВПЧ-негативными опухолями была сходной. Из этого следует, что иные факторы, а не только раса могут объяснять различия в исходах лечения, поэтому при анализе данных клинических исследований важно учитывать широкий список этиологических и генетических факторов.⁴³

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КАЧЕСТВО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Повышение качества жизни пациентов и гарантия доступа к наиболее качественной медицинской помощи настолько же важны для улучшения исходов у пациентов, как и научные открытия в клинической онкологии. За последний год получены новые важные данные по точности следования скрининговым рекомендациям у населения в целом и у закончивших курс лечения онкологических заболеваний; предложен новый препарат для ослабления вызванной химиотерапией тошноты; улучшилось понимание обстоятельств, влияющих на принятие решений умирающими больными.

Значимые достижения

Частота скрининга злокачественных новообразований в США низкая или снижается. Несмотря на усилия по увеличению осведомленности относительно преимуществ, слишком мало американцев подвергается скринингу на онкологические заболевания. В сообщении, опубликованном Американским онкологическим обществом (American Cancer Society) в январе 2009 г., показано, что очень мало американцев проходят рекомендуемые скрининговые исследования на рак молочной железы, шейки матки и толстой кишки. В этом сообщении приведены результаты проведенного Центром по контролю заболеваемости в 2005 г. анкетирования National Health Interview Survey, согласно которым 79,6 % женщин, которым рекомендуется скрининг рака шейки матки, ответили, что им выполняли мазок с окраской по Папаниколу в течение последних 3 лет, а это свидетельствует о снижении частоты данного исследования на 1,7 % по сравнению с 2000 г. Только 50,6 % лиц в возрасте 50–64 лет и 57,6 % старше 65 лет — возраст, в котором все пациенты должны пройти скрининговую колоноскопию, сообщили в 2005 г., что они ее прошли. Среди женщин, которым показана скрининговая маммография, процент прошедших это исследование снизился на 3,4 % в период с 2000 по 2005 г.; в 2005 г. 60,7 % женщин в возрасте 50–64 лет и 59,8 % женщин старше 65 лет отметили, что они прошли скрининговое исследование на рак молочной железы.

Американское онкологическое общество заключило, что эти показатели «ниже того, что реально выполнимо и оптимально», и указало пути для увеличения частоты скрининга: увеличение осведомленности населения, поощрение медицинских работников к направлению пациентов на скрининг с использованием систем напоминания, а также увеличение доступности медицинской помощи для части населения, не имеющей страховки.⁴⁴

Многие лица, завершившие лечение опухолей детского возраста, не получают рекомендуемого скрининга. Слишком мало таких пациентов подвергается скринингу на злокачественные новообразования, риск которых у них повышен. Риск второй опухоли повышен вследствие предыдущего лечения (особенно лучевой терапии), поэтому лица с опухолями детского возраста в анамнезе должны следовать рекомендациям Children's Oncology Group, которые различаются в зависимости от полученного в анамнезе лечения, но в целом советуют более внимательное обследование на опухоли молочной железы, толстой кишки и кожи.

В продолжающемся исследовании Childhood Cancer Survivors Study получены данные о том, что только 11,5 % пациентов, которым рекомендована колоноскопия, подвергались ей в течение последних 5 лет, только 46,3 % была выполнена маммография в течение последних 2 лет и только 26,7 % пациентов прошли полное обследование на рак кожи — самую частую вторую опухоль, связанную с лучевой

терапии. Чтобы улучшить следование рекомендациям по скринингу, исследователи советуют обсуждать с пациентами опухоли, имевшиеся у них в анамнезе, перенесенное лечение, риск второй опухоли, а также скрининговые исследования, которые следует провести.⁴⁵

Чтобы помочь пациентам и их врачам отслеживать информацию об имеющихся у них опухолях, полученном лечении и наблюдении, ASCO разработало Cancer Treatment Plan and Summary, а также проект действий по наблюдению за прошедшими курс лечения рака молочной железы или толстой кишки и общий шаблон, который можно модифицировать для лиц с любым видом злокачественных опухолей в анамнезе. Разрабатываются дополнительные планы лечения и краткое их изложение для других форм злокачественных новообразований. Эти ресурсы доступны на сайте ASCO для пациентов (www.Cancer.Net) и расположены по адресу: <http://www.cancer.net/patient/Survivorship/ASCO+Cancer+Treatment+Summaries>.

Имбирь уменьшает выраженность тошноты, вызванной химиотерапией. В крупнейшем до настоящего времени рандомизированном исследовании оцениваются свойства имбиря по ослаблению тошноты у онкологических больных, получающих химиотерапию. Пациенты, которые принимали две дозы имбиря в капсулах каждый день в течение 6 дней, начиная за 3 дня до первого дня цикла химиотерапии, испытывали существенно менее выраженную тошноту, чем лица, применявшие плацебо. Больные в обеих группах также получали традиционные препараты, используемые для устранения тошноты, сопровождающей химиотерапию. Все три дозы имбиря в исследовании (0,5, 1,0 и 1,5 г) уменьшали тошноту сильнее, чем плацебо, при этом наиболее выраженный эффект оказывали дозы 0,5 и 1,0 г.

Имбирь хорошо всасывается и может ослаблять воспаление в ЖКТ. Исследователи предупреждают, что пациенты должны посоветоваться с лечащим врачом перед тем, как принимать любые пищевые добавки, включая имбирь.⁴⁶

Установлены факторы, влияющие на выбор медицинской помощи умирающими больными. За последний год опубликовано два исследования, в которых изучали выбор пациентов относительно медицинской помощи при умирании и факторы, способные влиять на интенсивность получаемого ими лечения.

В одном исследовании сравнивали больных с распространенными злокачественными опухолями, которые обсуждали и не обсуждали со своим врачом вопросы, связанные с уходом из жизни (например, ожидаемую продолжительность жизни и эффективность дополнительных методов лечения). Те, кто обсуждал такие вопросы, предпочитали менее агрессивные медицинские вмешательства в последнюю неделю жизни; им реже проводились ИВЛ (1,6 и 11 % соответственно), реанимационные мероприятия (0,8 vs 6,7 %), они менее часто поступали в отделения интенсивной терапии (4,1 vs 12,4 %), а частота более раннего переезда в хосписы у них была выше (65,6 vs 44,5 %). Более агрессивные медицинские вмешательства ухудшали качество жизни пациентов и усиливали депрессию у их близких, тогда как более длительное пребывание в хосписе было связано с лучшим качеством жизни как больных, так и их семей.⁴⁷

Степень, в которой пациенты и их родственники ищут религиозной поддержки, для того чтобы справиться с имеющимся у них злокачественным новообразованием и последствиями его лечения, значительно различается. В одном исследовании отмечается, что это может существенно влиять на выбор пациентом помощи при умирании. Так, те, кто уповал на религию, с большей вероятностью получали ИВЛ

(11,3 vs 3,6 % у нерелигиозных пациентов) и интенсивную терапию, направленную на продление жизни (13,6 vs 4,2 % у нерелигиозных пациентов) в последнюю неделю жизни. Авторы предостерегают, что для прояснения этой связи требуются последующие исследования.⁴⁸

ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Цель скрининга злокачественных новообразований заключается в снижении риска смерти от опухоли, для диагностики которой предназначено данное скрининговое исследование. За исключением нескольких форм новообразований, например рака толстой кишки, шейки матки и молочной железы, не доказано, что рутинный скрининг уменьшает риск смерти от опухолей у населения в целом.

В этом году представлен новый взгляд на значимость ПСА для выявления рака простаты, а также был поднят вопрос о риске ложноположительных результатов при скрининге опухолей. Проведено исследование эффективности витаминов и минеральных веществ для профилактики злокачественных новообразований. Кроме того, ASCO и Американская урологическая ассоциация (American Urological Association) совместно выпустили новое руководство по применению ингибиторов 5 α -редуктазы для снижения риска рака простаты.

Крупные достижения

В двух крупных исследованиях сообщается, что рутинное исследование ПСА слабо или вообще не влияет на смертность от рака простаты. Первоначальные результаты двух крупных рандомизированных исследований анализа ПСА для диагностики рака простаты показали только минимальные преимущества, если таковые вообще имелись, в отношении снижения смертности у мужчин, подвергавшихся рутинному скринингу. Оба исследования подтверждают, что скрининг на ПСА ведет к выявлению медленно растущих нефатальных опухолей и, таким образом, может спровоцировать лечение, в котором нет необходимости. Эти данные указывают на то, что мужчины должны полностью осознавать преимущества и вред скрининга, перед тем как согласиться на его проведение.

Опубликованы данные наблюдения сроком от 7 до 10 лет в рамках исследования Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, в котором более 76 000 мужчин в случайном порядке назначали ежегодное исследование ПСА, а также пальцевое исследование прямой кишки или обычную медицинскую помощь. Ежегодный скрининг позволил выявить на 22 % случаев рака больше по сравнению с обычной тактикой (где частота исследования на ПСА зависела от решения пациента или обычной практики его врача). Однако летальность от рака простаты не имела статистических различий между двумя группами: 92 случая в группе скрининга и 82 — в группе обычной помощи за 10 лет.⁴⁹

Исследование European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, в котором медиана наблюдения за 182 000 мужчин составила 9 лет, показало, что заболеваемость раком простаты у мужчин, которые подвергались скринингу ПСА в среднем 1 раз в 4 года, составила 8,2 % против 4,8 % у мужчин, не получавших скрининга ПСА. Риск смерти от рака простаты в группе скрининга снизился на 20 % (0,35 случая на 1000 человек в год) по сравнению с контрольной группой (0,41 случая на 1000 человек в год).⁵⁰ Другими словами, чтобы предотвратить 1 летальный исход за 9 лет, требовалось подвергнуть скринингу примерно 1410 мужчин. Кроме того, подсчитано, что для предотвращения

ния благодаря скринингу 1 летального исхода потребуются лечение еще 48 мужчин. Наблюдение в обоих исследованиях продолжается.

Значимые достижения

Рекомендуется обсудить применение ингибиторов 5 α -редуктазы для снижения риска рака простаты. ASCO и AUA выпустили совместные рекомендации по снижению риска рака простаты с помощью ингибиторов 5 α -редуктазы — группы препаратов, которая включает финастерид (Проскар, Пропеция; Merck). Согласно этим основным на научных доказательствах рекомендациям, здоровые мужчины, которые регулярно подвергаются скринингу на рак простаты, с исходным уровнем ПСА 3 нг/мл или не имеющие симптомов болезни должны обсудить со своим врачом применение ингибитора 5 α -редуктазы для профилактики рака простаты. Рекомендации указывают, что пациенты, которые уже принимают один из этих препаратов (по поводу алопеции по мужскому типу или для лечения гиперплазии простаты), должны обсудить со своим врачом продолжение приема ингибитора 5 α -редуктазы для снижения риска рака простаты.

Ингибиторы 5 α -редуктазы снижают уровень дигидротестостерона — гормона, который способствует росту рака простаты. В крупном рандомизированном исследовании Prostate Cancer Prevention Trial показано, что финастерид может снижать общий относительный риск рака простаты примерно на 25 %.⁵¹

Хотя это исследование вызвало также опасения, что ингибиторы 5 α -редуктазы могут способствовать возникновению более агрессивных низкодифференцированных опухолей, экспертная группа ASCO/AUA изучила результаты последующих дополнительных исследований и заключила, что ингибиторы 5 α -редуктазы вряд ли имели причинную связь с такими опухолями. Однако поскольку данные не окончательны, мужчины должны знать об этом. Также они должны быть информированы, что профилактика рака с помощью ингибиторов 5 α -редуктазы изучалась только у мужчин, подвергавшихся скринингу, и что у лиц, которые от скрининга отказывались, эффективность ингибиторов 5 α -редуктазы неизвестна.

Пищевые добавки не снижают риск злокачественных опухолей. В двух клинических исследованиях не обнаружено данных, что определенные витаминные и минеральные добавки снижали риск злокачественных новообразований.

В рандомизированном исследовании Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), включившем более 35 000 мужчин в США, Канаде и Пуэрто-Рико, после 5,5 года наблюдения выявлено, что препараты селена и витамина E ни вместе, ни по отдельности не снижали риск рака простаты.⁵²

В исследовании Women's Health Initiative показано, что у женщин, принимавших поливитамины, не снижался риск рака молочной железы, толстой кишки, легкого или яичников. В этом исследовании наблюдали более 160 000 женщин в течение 8 лет.⁵³

Чем на большее число опухолей проводится скрининг, тем выше доля ложноположительных результатов. При анализе исследования Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening выявлена высокая кумулятивная частота ложноположительных результатов скрининга на часто встречающиеся опухоли, который включал измерение уровня СА-125 и трансвагинальное УЗИ (рак яичников), рентгенографию грудной клетки (рак легкого), колоноскопию (рак толстой кишки), а также определение ПСА вместе с пальцевым исследованием прямой кишки (рак простаты).

Вероятность получить положительный или сомнительный результат у лиц, не имеющих онкологического заболевания (т. е. частота ложноположительных результатов), после 4 скрининговых обследований составляет примерно 37 % для мужчин и 26 % для женщин. После 14-го обследования (т. е. через 3 года скрининга) риск возрастает до 60 % у мужчин и 49 % у женщин, а риск инвазивной диагностической манипуляции после 14-го обследования у лиц с ложноположительными результатами скрининга составляет 29 % для мужчин и 22 % для женщин. Авторы заключили, что, поскольку роль скрининга на множество опухолей в отношении снижения смертности пока не определена, врачи и пациенты должны находить баланс между риском и преимуществом скрининговых исследований с тем, чтобы решить, какой метод наиболее подходит для конкретного пациента.⁵⁴

ПОЛИТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Введение

В данной работе «Успехи клинической онкологии 2009» освещены важные достижения в исследовании злокачественных новообразований и доступа к онкологической помощи в 2009 г.

За последний год Конгресс США впервые за 5 лет увеличил финансирование федеральных биомедицинских исследований, а нация начала серьезное и важное обсуждение реформы здравоохранения с целью расширения доступа к медицинской помощи для каждого, кто в ней нуждается. Однако злокачественные новообразования остаются ведущей причиной смерти американцев моложе 85 лет и второй ведущей причиной смерти в целом. Намного больше должно быть сделано, чтобы найти новые способы лечения и увеличить доступность медицинской помощи.

В этом году ASCO подготовило политические рекомендации, касающиеся таких ключевых областей, как постоянное финансирование онкологических исследований, усиление национальной системы клинических исследований и улучшение доступности высококачественной медицинской помощи.

Инвестиции в федеральное финансирование онкологических исследований

Впервые за 5 лет Конгресс и Администрация Президента США увеличили финансирование исследований злокачественных новообразований при NIH и NCI посредством законов об экономическом стимулировании, принятых в начале 2009 г. Президент Обама публично подтвердил, что финансирование онкологических исследований удваивается.

ASCO аплодирует президенту и Конгрессу за сделанные шаги для улучшения финансирования биомедицинских исследований. Однако пакет стимулирующих законов 2009 г. назначает финансирование для NIH только на 2009 и 2010 гг., специально предназначенное для 2-летних исследовательских проектов. Не следует ожидать прорывов в лечении злокачественных новообразований без постоянного и предсказуемого финансирования на федеральном уровне, особенно в сегодняшней экономической ситуации.

ASCO обратились к Конгрессу и Администрации Президента США с просьбой сохранить финансирования в 2011-м налоговом году, что основано на этих важных инвестициях в NIH и NCI. Основные значительные достижения в лечении злокачественных новообразований не произойдут, если финансирование NIH и NCI останется на одном уровне, как это было в период с 2003 по 2008 г.

Укрепление национальной системы клинических исследований

Клинические исследования можно сравнить с двигателем онкологии, но в настоящее время в исследованиях участвует немного пациентов. Для укрепления программы клинических исследований в США и привлечения пациентов ASCO рекомендует следующую стратегию.

- Улучшить поддержку и обучение исследователей. НИH обеспечивает важное финансирование организаций, набирающих и обучающих следующее поколение исследователей. В современной экономической ситуации финансовое давление на академические институты ослабляет возможности сохранить количество учебных часов. ASCO обращается к НИH с предложением продолжить признание обучения исследователей приоритетным для институтов, а Конгресс должен обеспечить НИH увеличение финансирования для достижения этих важных целей.
- Увеличить финансирование, чтобы адекватно покрыть стоимость проведения исследований. Низкий набор в клинические исследования стал национальным кризисом. Причина кроется в способности организаций, предлагающих пациентам участие в клинических исследованиях, покрыть расходы на эти исследования. NCI в настоящее время выделяет 2000 дол. США на каждого пациента, включенного в клиническое исследование, финансируемое NCI. Эта сумма была установлена 9 лет назад, но сегодня реальная стоимость участия одного пациента приближается к 6000 долларов. Федеральное финансирование клинических исследований имеет критическое значение, поскольку они отвечают на важные клинические вопросы, которые фармацевтическая промышленность вряд ли будет исследовать. Клинические исследователи и организации предпочитают включать пациентов в клинически значимые и методологически точные исследования, но неадекватное финансирование приводит к тому, что организации, проводящие исследования, пересматривают или ограничивают участие пациентов. NCI должен пополнять свои фонды клинических исследований, чтобы дать возможность увеличить участие в клинических исследованиях.
- Обеспечить поддержку и финансирование исследований по сравнению эффективности. Конгресс обеспечил увеличение финансирования сравнительных исследований посредством законодательного экономического стимулирования. Исследования кооперативной группы NCI играют центральную роль в обогащении наших знаний о том, как лечение может использоваться наиболее эффективно и какие группы пациентов получают наибольшую пользу от лечения — в этом и заключается сущность исследований по сравнению эффективности. NCI должен увеличить свое финансовое участие в исследованиях кооперативной группы, а Конгресс должен дать НИH ключевую роль в надзоре за федеральными программами исследований по сравнению эффективности.
- Потребовать от страховых компаний справедливое возмещение затрат для онкологических больных независимо от того, участвуют ли те в клинических исследованиях. Все проекты здравоохранения, регулируемые как на уровне штата, так и на федеральном уровне, должны следовать курсу Medicare на покрытие затрат на оказание обычной помощи, требуемой в рамках клинических исследований. Это включает обычную помощь, которую пациент получит как

часть стандартного лечения злокачественных новообразований независимо от того, участвует ли он в клиническом исследовании или нет, включая лечение любых осложнений, которые могут возникнуть. Конгресс должен подтвердить это путем включения Access to Cancer Clinical Trials Act (S. 488 и H.R. 716) в пакет законов, касающихся реформы здравоохранения.

- Снизить бюрократические барьеры при проведении клинических исследований. Федеральные нормативные требования для проведения исследований на людях сложны, частично совпадают, дублируются, а порой противоречат друг другу. Исследование Institute of Medicine 2009 выявило разнобой в нормативных требованиях по обеспечению конфиденциальности медицинской информации, используемой в исследованиях. Относительно этого вопроса Secretary of the Department of Health and Human Services должен собрать рабочую группу представителей исследовательского сообщества для разработки рекомендаций, гармонизирующих и определяющих федеральные нормативные требования по проведению клинических и прикладных исследований. Эти рекомендации, которым должны уделить приоритетное внимание НИH, FDA, Human Research Protections, Office for Civil Rights и Centers for Medicare and Medicaid Services, могут помочь улучшить защиту, определить направление, в котором будет проводиться исследование, и позволять лучше использовать исследовательские фонды.

Гарантии получения онкологическими больными высококачественной медицинской помощи

Как организация, представляющая врачей, которые оказывают помощь онкологическим больным, ASCO верит, что все лица, страдающие злокачественными заболеваниями, должны иметь доступ к высококачественной медицинской помощи; реформа здравоохранения не должна исключать пациентов с уже имеющимися заболеваниями или лимитировать объем помощи, которая может быть назначена; врачи должны получать соответствующую компенсацию за оказанную пациентам помощь, а стандарты качества по лечению злокачественных новообразований должны разрабатываться профессиональными онкологами. Для этого ASCO рекомендует следующие стратегии.

- Поддерживать выполнение программ по оценке качества помощи при злокачественных новообразованиях. ASCO стало лидером инноваций в разработке и поддержке принятия высококачественных стандартов для оказания помощи при злокачественных новообразованиях. Программа ASCO's Quality Oncology Practice Initiative (QOPI) помогает онкологам оценивать собственную практику, используя надежную базу данных и установленные оценки качества. Новая программа сертификации QOPI ASCO будет распознавать практическую деятельность онкологов, которая соответствует требованиям по QOPI, и демонстрировать следование структурным стандартам, связанным с безопасным проведением химиотерапии. Оценки, нацеленные на улучшение качества помощи при злокачественных новообразованиях, должны даваться системой здравоохранения, профессиональными группами и организациями, оплачивающими лечение.
- Улучшение координации помощи для пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включая помощь умирающим больным. ASCO преследует цель улучшить взаимодействие между врачом и пациентом относительно лечения злокачествен-

ного новообразования, включая помощь умирающим больным. ASCO берет лидерство в разработке и распространении как специфичных для конкретного заболевания, так и общих схем лечения и обзоров для улучшения коммуникации и получения информации пациентами, а также среди онкологов, хирургов, рентгенологов, врачей, оказывающих первичную медицинскую помощь, и других специалистов, участвующих в лечении или наблюдении онкологического больного. Время, которое врач тратит на обсуждение с пациентом и семьей последующих мероприятий, в т. ч. помощи в терминальный период жизни, вносит очень важный вклад как в качество медицинской помощи, так и в исход лечения. Конгресс должен принять законодательные акты, например Comprehensive Cancer Care Improvement Act of 2009 (H.R. 1844), для создания новой службы Medicare, которая будет заниматься планированием медицинской помощи (подразумевает письменный план помощи, выводы по лечению и план по медицинской помощи лицам, завершившим лечение от онкологических заболеваний).

Для получения более развернутой информации относительно приоритетов ASCO посетите сайт: <http://www.asco.org/policypriorities>.

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», 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:** Julie Brahmer, Cephalon (C), Eli Lilly (C), Genentech (C), ImClone Systems (C), Amgen (C); Sonali Smith, GENIE Program (C); Jennifer Obel, Onyx Pharmaceuticals (C); Nicholas Vogelzang, Bayer Pharmaceuticals (C), Amgen (C), Onyx Pharmaceuticals (C), Ambit (C), Willex (C), Pfizer (C), Keryx Biopharmaceuticals (U), Novartis (C), Celgene (U), Genentech (C), Allos (C); Maurie Markman, Genentech (C), Celgene (C), Ortho Biotech (C), Hana Pharmaceuticals (C), Boehringer Ingelheim (C), MedImmune (C); David Pfister, sanofi-aventis (C); Mark G. Kris, GlaxoSmithKline (C), Merck (C), Bristol-Myers Squibb (C), Eli Lilly (C), Boehringer In-

gelheim (C), Novartis (C), AstraZeneca (C), sanofi-aventis (C); Derek Raghavan, Isis Pharmaceuticals (C), Bristol-Myers Squibb (C), YM BioSciences (U), Revolution Health Care (C), GlaxoSmithKline (C), Schering-Plough (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Julie Brahmer, Roche, OSI Pharmaceuticals; Sonali Smith, Genentech, Biogen Idec; Linda T. Vahdat, Bristol-Myers Squibb; Nicholas Vogelzang, Cougar Biotechnology, Pfizer, Bayer Pharmaceuticals, Lippincott Williams & Wilkins, Clinical Care Options, Imedex, Onyx Pharmaceuticals, Wyeth, Amgen, Genentech, ArQule, Novartis; Maurie Markman, Ortho Biotech, Eli Lilly, Genentech **Средства на исследование:** Eric P. Winer, Genetech; Julie Brahmer, Wyeth, AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Merck, Medarex; Sarita Dubey, sanofi-aventis, Pfizer, Genentech; Linda T. Vahdat, Bristol-Myers Squibb; Nicholas Vogelzang, ArQule, Novartis, Argos, Willex, Cougar Biotechnology, Endocyte, Keryx Biopharmaceuticals, Medarex, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pfizer; John W. Sweetenham, Rigel, Novartis, Millennium Pharmaceuticals; Lynn M. Schuchter, Pfizer; Derek Raghavan, Eli Lilly, Abraxane; Patricia A. Ganz, Amgen **Обязательство эксперта:** Derek Raghavan, Gerson Lehrman (C) **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas

Сбор и обработка данных: Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas, Linda T. Vahdat, Jennifer Obel, Nicholas Vogelzang, Maurie Markman, John W. Sweetenham, David Pfister, Mark G. Kris, Lynn M. Schuchter, Raymond Sawaya, Derek Raghavan, Patricia A. Ganz, Barnett Kramer

Анализ и интерпретация данных: Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas, Linda T. Vahdat, Jennifer Obel, Nicholas Vogelzang, Maurie Markman, John W. Sweetenham, David Pfister, Mark G. Kris, Lynn M. Schuchter, Raymond Sawaya, Derek Raghavan, Patricia A. Ganz, Barnett Kramer

Подготовка рукописи: Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas, Linda T. Vahdat, Jennifer Obel, Nicholas Vogelzang, Maurie Markman, John W. Sweetenham, David Pfister, Mark G. Kris, Lynn M. Schuchter, Raymond Sawaya, Derek Raghavan, Patricia A. Ganz, Barnett Kramer

Окончательное одобрение рукописи: Nicholas J. Petrelli, Eric P. Winer, Julie Brahmer, Sarita Dubey, Sonali Smith, Charles Thomas, Linda T. Vahdat, Jennifer Obel, Nicholas Vogelzang, Maurie Markman, John W. Sweetenham, David Pfister, Mark G. Kris, Lynn M. Schuchter, Raymond Sawaya, Derek Raghavan, Patricia A. Ganz, Barnett Kramer

ЛИТЕРАТУРА

1. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 360:2055-2065, 2009
2. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al: Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med* 359:1675-1684, 2008
3. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al: Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 3)
4. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-defi-

cient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA501)

5. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al: Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509)

6. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, et al: Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicentre, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4503)

7. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al: A phase III trial comparing mFolfox6 to mFolfox6 + bevacizumab in stage II or III carcinoma of the co-

lon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4)

8. Kerr D, Gray R, Quirke R, et al: A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4000)

9. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705-5712, 2008

10. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956-962, 2009

11. US Food and Drug Administration: FDA approves drug for an advanced form of kidney cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149550.htm>
12. 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
13. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al: Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-alpha2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5020)
14. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J, et al: Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA5019)
15. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al: Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14:6302-6309, 2008
16. Rustin GJ, van der Burg ME: A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRCOV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)
17. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 373:1949-1957, 2009
18. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101:80-87, 2009
19. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, et al: Idiotype vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 2)
20. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al: PROPEL: A multi-center phase 2 open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Presented at the 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 8, 2008 (abstr)
21. Friedberg JW, Sharman J, Schaefer-Cuttillo J, et al: Fostamatinib disodium (FosD), an oral inhibitor of Syk, is well-tolerated and has significant clinical activity in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL). Presented at the 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 7, 2008 (abstr)
22. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-1127, 2008
23. Agrawal Y, Koch WM, Xiao W, et al: Oral human papillomavirus infection before and after treatment for human papillomavirus 16-positive and human papillomavirus 16-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 14:7143-7150, 2008
24. Stewart JSW, Cohen EE, Licitra L, et al: Phase III study of gefitinib 250 compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27:1864-1871, 2009
25. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaaar M, et al: Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 101:142-152, 2009
26. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498-506, 2009
27. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al: Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 26:5518-5523, 2008
28. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al: Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA8000)
29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-957, 2009
30. Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al: Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 3509)
31. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, et al: Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 129:1666-1674, 2009
32. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al: A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high dose IL-2 compared with high dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA9011)
33. Flaherty K, Puzanov I, Sosman J, et al: Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9000)
34. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:740-745, 2009
35. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al: A phase III randomized trial of the chimeric anti-GD2 antibody ch14.18 with GM-CSF and IL2 as immunotherapy following dose intensive chemotherapy for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group (COG) study ANBL0032. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10067z)
36. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455:1061-1068, 2008
37. Sampson JH, Archer GE, Bigner DD, et al: Effect of daclizumab on TReg counts and EGFRVIII-specific immune responses in GBM. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 2034)
38. Goss E, Lopez AM, Brown CL, et al: ASCO policy statement: Disparities in cancer care. *J Clin Oncol* 27:2881-2885, 2009
39. Hayanga AJ, Waljee AK, Kaiser HE, et al: Racial clustering and access to colorectal surgeons, gastroenterologists, and radiation oncologists by African Americans and Asian Americans in the United States. *Arch Surg* 144:532-535, 2009
40. Dawood S, Broglio K, Kau SW, et al: Triple receptor-negative breast cancer: The effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes. *J Clin Oncol* 27:220-226, 2008
41. Hershman DL, Unger JM, Barlow WE, et al: Treatment quality and outcomes of African American versus white breast cancer patients: Retrospective analysis of Southwest Oncology Studies S8814/S8897. *J Clin Oncol* 27:2157-2162, 2009
42. Kumar K, Brim H, Giardiello F, et al: Distinct BRAF (V600E) and KRAS mutations in high microsatellite instability sporadic colorectal cancer in African Americans. *Clin Cancer Res* 15:1155-1161, 2009
43. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al: Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papilloma virus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res* 9:776-781, 2009
44. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 59:27-41, 2009
45. Nathan PC, Ness KK, Hudson MM, et al: Cancer screening in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA6501)
46. Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR, et al: Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9511)
47. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al: Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 300:1665-1673, 2008
48. Phelps AC, Maciejewski PK, Nilsson M, et al: Religious coping and use of intensive life-prolonging care near death in patients with advanced cancer. *JAMA* 301:1140-1147, 2009
49. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-1319, 2009
50. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-1328, 2009
51. Kramer BS, Haggerty KL, Justman S, et al: Use of 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 27:1502-1516, 2009
52. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *JAMA* 301:39-51, 2009
53. Neuhouser ML, Wassertheil-Smolter S, Thomson C, et al: Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 169:294-304, 2009
54. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al: Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med* 7:212-222, 2009

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:

- Prices are in effect September 1, 2009, through August 31, 2010.

- 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.
- Subscribers outside the US, please add \$100 per print subscription if you want expedited air freight delivery.
- Prices quoted are in US dollars and payments must be made in US dollars. Prices are subject to change.
- 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.
- Single issue prices: \$40 US, \$50 International.
- Established in 1983, *Journal of Clinical Oncology* publishes 36 issues beginning in 2005.
- Online access includes one print subscription. Additional print subscriptions are available.
- 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.