

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

В номере

Таргетная терапия? Препараты платины в лечении рака молочной железы, связанного с нарушением функции гена *BRCA1*

L.A. Carey

Пазопаниб при местнораспространенном или метастатическом почечноклеточном раке: результаты рандомизированного исследования III фазы

C.N. Sternberg et al.

Исследование II фазы карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба с поддерживающей терапией бевацизумабом в качестве химиотерапии первой линии при распространенных мюллеровских опухолях

R.T. Penson et al.

Попытки оптимизировать индукционную и консолидирующую терапию острого миелоидного лейкоза: результаты исследования MRC AML12

A.K. Burnett 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, № 2 С О Д Е Р Ж А Н И Е Апрель — июнь 2010

Редакционные статьи

Таргетная терапия? Препараты платины в лечении рака молочной железы, связанного с нарушением функции гена *BRCA1*

Lisa A. Carey 95

Оригинальные сообщения

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Полная патоморфологическая регрессия *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы после неoadьювантной химиотерапии у молодых женщин

Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Magdalena Budryk, Malgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwa, Marek Szwiec, Rafal Wisniowski, Monika Siolek, Rebecca Dent, Jan Lubinski, Steven Narod 99

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рак толстой кишки, осложненный карциноматозом брюшины: эффективность хирургического лечения в сочетании с периперитонеальной интраперитонеальной химиотерапией, по данным французского ретроспективного многоцентрового исследования, включавшего 523 пациента

Dominique Elias, Francois Gilly, Florent Boutitie, Francois Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansvelt, Gerard Lorimier, Pierre Dube, Olivier Glehen 104

При раке толстой кишки тотальное иссечение брыжейки ободочной кишки с перевязкой центральных сосудов более адекватно, чем стандартные операции

Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, Philip Quirke 111

(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.

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Пазопаниб при местнораспространенном или метастатическом почечноклеточном раке: результаты рандомизированного исследования III фазы

Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Juan J. Zarba, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins 118

ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Исследование II фазы карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба с поддерживающей терапией бевацизумабом в качестве химиотерапии первой линии при распространенных мюллеровских опухолях

Richard T. Penson, Don S. Dizon, Stephen A. Cannistra, Maria R. Roche, Carolyn N. Krasner, Suzanne T. Berlin, Neil S. Horowitz, Paul A. DiSilvestro, Ursula A. Matulonis, Hang Lee, Modjolie A. King, Susana M. Campos 126

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Индукционная химиотерапия и цетуксимаб при местнораспространенном плоскоклеточном раке головы и шеи: результаты проспективного исследования II фазы

Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, William N. William Jr, Bonnie S. Glisson, Heather Y. Lin, Jan S. Lewin, Lawrence E. Ginsberg, Katharine A. Gillaspay, Erminia Massarelli, Lauren Byers, Scott M. Lippman, Waun K. Hong, Adel K. El-Naggar, Adam S. Garden, Vassiliki Papadimitrakopoulou 133

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Попытки оптимизировать индукционную и консолидирующую терапию острого миелоидного лейкоза: результаты исследования MRC AML12

Alan K. Burnett, Robert K. Hills, Donald W. Milligan, Anthony H. Goldstone, Archibald G. Prentice, Mary-Frances McMullin, Andrew Duncombe, Brenda Gibson, Keith Wheatley 140

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

NKAML — пилотное исследование по изучению безопасности и выполнимости гаплоидентичной трансплантации НК-клеток при остром миелоидном лейкозе у детей

Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Stanley Pounds, Barbara Rooney, Teresa Bell, Ching-Hon Pui, Wing Leung 150

ОПУХОЛИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Отдаленные результаты применения цисплатинсодержащей химиотерапии после удаления рака легкого: результаты исследования IALT

Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Bengt Bergman, Mariusz Chabowski, Dominique Grunenwald, Miroslaw Kozlowski, Cecile Le Pechoux, Robert Pirker, Maria-Izabel Sathler Pinel, Michele Tarayre, Thierry Le Chevalier 155

История онкологии

Эфраим Мак-Дауэлл. Первая овариотомия и зарождение абдоминальной хирургии

Leora Horn, David H. Johnson 163

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

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

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

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. Ilson, 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 Konski, 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. Orlowski, 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 Sotiriou, 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*

Таргетная терапия? Препараты платины в лечении рака молочной железы, связанного с нарушением функции гена *BRCA1*

Lisa A. Carey, *Division of Hematology/Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC*

См. также статью на с. 99

Несмотря на то что *BRCA1*-ассоциированный рак молочной железы (РМЖ) встречается редко — его частота в США не достигает 10 000 случаев в год, что составляет только 5 % всех случаев РМЖ, — академический интерес превосходит его клиническое значение: так, за последние 10 лет в рецензируемой литературе по этой теме опубликовано более 5000 статей. Такой непропорциональный интерес связан отнюдь не с продвижением идеи о значении гена *BRCA1*, влияющим на выбор тем в редакционных отделах, а служит отражением роли генов *BRCA1* и *BRCA2* в жизнедеятельности клетки и возможных клинических последствий нарушения их функции. Характерные особенности *BRCA1*-ассоциированного РМЖ включают отсутствие гормональных рецепторов, высокую злокачественность и базальный фенотип.¹ К ним также можно добавить отсутствие рецептора человеческого эпидермального фактора роста типа 2 (HER-2). Эти же признаки отмечаются и при спорадическом РМЖ. 80 % случаев *BRCA1*-ассоциированного РМЖ по молекулярным характеристикам относятся к базальноподобному подтипу.²⁻⁵ Этот подтип, встречающийся в большинстве случаев РМЖ с тройным негативным фенотипом (т. е. с отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2), имеет четкие биологические особенности и представляет большой интерес в плане лечения. Наличие взаимосвязи между геном *BRCA1* и базальноподобным подтипом РМЖ вызвало у многих ученых предположение о том, что при спорадическом РМЖ нарушение функции гена *BRCA1* может происходить не путем мутаций и что для лечения спорадического тройного негативного РМЖ могут быть эффективны методики, направленные на ген *BRCA1*.^{6,7}

Значение аномалий гена *BRCA1* для лечения в настоящее время по большей части теоретическое. Тем не менее в настоящем номере «*Journal of Clinical Oncology*» Byrski et al.⁸ опубликовали вызвавший большой интерес ретроспективный обзор, подтверждающий данные доклинических исследований о том, что *BRCA1*-ассоциированный РМЖ может обладать особенной чувствительностью к препаратам, повреждающим ДНК, таким как соединения платины. Соединения платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) характеризуются умеренной активностью в отношении РМЖ;⁹ с другой стороны, при HER-2-позитивных опухолях схема ТСН (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб) стала стандартом адъювантной химиотерапии.¹⁰ Токсичность этих препаратов хорошо известна; они вызывают такие долговременные побочные эффекты, как тошнота, нейропатия, потеря слуха (цисплатин), нарушение функции почек (в первую очередь, цисплатин), тромбцитопения (особенно карбоплатин) и индукция лейкоза.¹¹ Учитывая их узкий терапев-

тический диапазон, схема ТСН применяется в качестве адъювантной терапии только для лечения HER-2-позитивных опухолей. В других случаях соединения платины, как правило, оставляют для лечения метастазов.

Этот подход может измениться по мере появления новых знаний относительно биологических особенностей РМЖ и фармакологии цитостатиков. В частности, недавно изучалось влияние механизмов репарации ДНК на эффективность и токсичность химиотерапии.^{12,13} Соединения платины напрямую связываются с молекулой ДНК, формируя продукты присоединения, которые вызывают образование внутри- и межцепочечных поперечных сшивок, что приводит к двунитевым разрывам ДНК. Такие разрывы блокируют деление и стимулируют механизмы репарации, но они также могут вызывать гибель клетки. Преобладающий исход (т. е. выживает или умирает поврежденная клетка) зависит от эффективности механизмов репарации, а они многочисленные и чрезвычайно сложные. Более того, последствия повреждения ДНК не всегда благоприятны. Например, за терапевтический эффект и за токсичность препарата могут отвечать разные механизмы, при этом запуск одних из них может привести к восстановлению ДНК (обуславливая терапевтическую резистентность), других — к повреждению ДНК и смерти клетки (терапевтическая чувствительность). Мы только начинаем понимать эти взаимосвязи. Наиболее важные и хорошо описанные механизмы репарации ДНК включают эксцизионную репарацию нуклеотидов, репарацию ошибок образования пар нуклеотидов, эксцизионную репарацию путем удаления поврежденных азотистых оснований, гомологичную рекомбинацию (ГР) и негомологичное соединение концов (НСК). Для эксцизионной репарации нуклеотидов, репарации ошибок образования пар нуклеотидов и эксцизионной репарации оснований необходимо наличие неповрежденной второй цепи ДНК, которая служит в качестве матрицы для восстановления поврежденной цепи. Восстановление двунитевых разрывов опосредовано двумя основными механизмами: ГР — процесса, характеризующегося высокой точностью, в котором для репарации поврежденного участка ДНК используется гомологичная последовательность, и НСК — процесса, при котором поврежденные (негомологичные) концы ДНК соединяются вновь с помощью ДНК-лигазы. Для НСК не требуется матрицы, поэтому этот механизм работает в тех случаях, когда матрица для восстановления ДНК отсутствует, однако при этом возрастает вероятность ошибок. Ген *BRCA1* играет ключевую роль в репарации межцепочечных поперечных сшивок и является неотъемлемой составной частью ГР — наименее подверженного ошибкам механизма репарации двойной спи-

рали ДНК.¹⁴ При нарушении всех функций *BRCA1* клетки приобретают повышенную чувствительность к повреждениям ДНК, и под воздействием ДНК-повреждающих веществ в них возникают грубые хромосомные aberrации.^{15,16} При наличии у женщины одной наследственной мутации *BRCA1* функция данного гена сохраняется за счет второго аллеля. Однако при РМЖ (помимо врожденной мутации) в опухолевой клетке происходит инактивация второго, функционально активного аллеля, что приводит к полному прекращению функционирования *BRCA1* и повышению чувствительности клетки к повреждениям ДНК.

Что из этого следует с точки зрения терапии? Феномен смерти клетки в результате одновременного действия молекулярных механизмов, которые по отдельности не являются фатальными, известен в генетике как синтетическая летальность.¹⁴ В условиях дефицита *BRCA1* большее значение могут приобрести другие механизмы репарации ДНК. Некоторые из них, включая НСК, частично зависят от функции поли(АДФ-рибоза)полимеразы типа I (PARP-1). Интересные клинические доказательства этого предположения были получены в исследованиях, продемонстрировавших эффективность ингибиторов PARP при лечении рака с дефицитом *BRCA1* и *BRCA2*,^{17,18} при котором в связи с нарушением ГР ведущую роль играли механизмы репарации, опосредованные PARP. В этих исследованиях для лечения РМЖ впервые использована aberrантная репарация ДНК. Клетки с несостоятельным механизмом репарации двунитевых разрывов ДНК должны становиться особенно чувствительными и к препаратам, вызывающим такие разрывы в молекуле ДНК, например соединениям платины. Клинические доказательства этого предположения весьма скудные. В нескольких небольших, в основном ретроспективных, исследованиях было высказано предположение о высокой частоте ответа на химиотерапию антрациклинами у носительниц мутантных *BRCA1* и *BRCA2*.^{19,20} Другие работы указывают на более широкий спектр чувствительности этих опухолей.²¹ Byrski et al.²² ранее пытались разрешить этот вопрос в небольшом проспективном исследовании, в котором больным с *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированным РМЖ в качестве неoadъювантной терапии назначалась монотерапия цисплатином (75 мг/м² в/в каждые 3 нед., 4 цикла). Авторы обнаружили высокую частоту полной патоморфологической регрессии (9 из 10 больных, 90%). Несмотря на интригующие результаты, исследование это было небольшим, поэтому на основании полученных данных невозможно точно определить, обладает *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированный РМЖ повышенной чувствительностью к химиотерапии вообще или только к конкретному препарату (на последнее указывали доклинические исследования).²³ В указанном номере *JCO* эти исследователи представили расширенный обзор, объединив данные своего проспективного исследования²² неoadъювантной химиотерапии цисплатином (размер выборки в котором увеличили до 12 больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ) с результатами ретроспективного исследования применения других схем неoadъювантной химиотерапии (не содержащих препаратов платины) у больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, отобранных из когортного исследования, проведенного в Польше.⁸ Они обнаружили обычную частоту полной патоморфологической регрессии (пПР) — 24% у 102 больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ при использовании всех схем химиотерапии. Тем не менее отмечена высокая частота пПР при лечении цисплатином (10 [83%] из 12 больных, 95%-й доверительный интервал [ДИ] 54–96%) и намного меньшая — при использовании других схем (14 [16%] из 90 больных, 95% ДИ 9–25%). Ни одна из схем, не содержащих препараты платины, не дала частоту пПР > 22% (доксорубин + циклофосфамид).

Хотя исследование Byrski et al.⁸ представляет значительный интерес, оно имеет существенные недостатки. Кроме небольшого размера выборки и ретроспективного характера исследования, пациенты, получавшие и не получавшие препараты платины, имели различные характеристики. У больных, получавших цисплатин, размер опухолей был статистически значимо меньше, а вероятность метастазов в лимфоузлы и отсутствия рецепторов гормонов — больше, чем в другой группе. Как известно, эти факторы влияют на оценку пПР. Кроме того, у 18 женщин, которым вводили цисплатин, в анамнезе имелась химиотерапия, чего не наблюдалось ни у одной из пациенток в группе, получавшей производные платины. В исследование были включены пациентки, проходившие лечение в нескольких медицинских центрах в Польше в период с 1996 по 2008 г. Однако 11 из 12 больных, получавших цисплатин, были набраны в одном и том же центре, и все они проходили лечение в самое недавнее время (2005–2008 гг.). Последние данные этого исследования,²⁴ включающего на настоящий момент 25 больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, свидетельствуют о том, что хотя частота пПР все еще остается внушительной, она уже снизилась до 72%. В более ранних исследованиях Chappuis et al.²⁰ и Delaloge et al.¹⁹ у носителей мутантного гена *BRCA* антрациклинсодержащие схемы давали частоту пПР 44 и 55% соответственно, что значительно выше частоты пПР в настоящем исследовании.⁸ Это говорит о том, что сложно делать выводы на основании результатов небольших неконтролируемых исследований. Следует также отметить, что во все схемы химиотерапии в этом исследовании входил по крайней мере один повреждающий ДНК препарат. Несмотря на эти недостатки, необходимо сказать, что исследование, подобные этому, поднимают интересные вопросы о том, можем ли мы целенаправленно использовать химиопрепараты для лечения конкретных подтипов рака.

Если существует повышенная чувствительность к повреждающим ДНК препаратам, относится ли это только к носителям мутаций гена *BRCA1* или она также распространяется и на больных со спорадическим тройным негативным раком? Как упоминалось выше, клинические и морфологические признаки *BRCA1*-ассоциированного и спорадического базальноподобного рака во многом совпадают.²⁵ Это позволяет предположить, что данные опухоли могут иметь одинаковые aberrантные механизмы ответа на повреждение ДНК. И при *BRCA1*-ассоциированном, и при спорадическом базальноподобном РМЖ обнаруживают одинаковый характер инактивации X-хромосомы²⁶ и более диффузные aberrации числа копий ДНК (как увеличение, так и уменьшение), что предполагает нестабильность ДНК всего генома.^{27,28} Эти данные подтверждают то, что и *BRCA1*-ассоциированный, и спорадический базальноподобный тип РМЖ имеют сходные фенотипические признаки, что, вероятно, служит отражением нарушения функции гена *BRCA1*. Несмотря на это, установить механизмы нарушения функции *BRCA1* пока не удалось. *BRCA1* участвует в репарации повреждений ДНК в составе мультипротеинового комплекса, поэтому, возможно, повреждение других протеинов, вовлеченных в этот механизм, может привести к нарушению ответа на повреждение ДНК. Клиническое подтверждение идеи о сходных нарушениях ответа на повреждения ДНК у больных тройным негативным и *BRCA1*-ассоциированным РМЖ получено в рандомизированном исследовании II фазы²⁹ по применению химиотерапии, включавшей гемцитабин и карбоплатин с ингибитором PARP, BSI-201, или без него. В этом исследовании в группе, получавшей ингибитор PARP, выживаемость без прогрессирования оказалась более чем вдвое выше. Если указанные результаты подтвердятся в исследо-

вании III фазы, это позволит предположить, что воздействие непосредственно на репарацию ДНК будет эффективным для лечения как *BRCA1*-ассоциированного, так и спорадического тройного негативного РМЖ. Однако это не дает ответа на вопрос, оказывает ли традиционная цитотоксическая химиотерапия разное действие на эти два вида рака. Garber et al.³⁰ получили данные, опровергающие предположение о повышенной чувствительности спорадического базальноподобного РМЖ к препаратам платины: у 28 больных с тройным негативным РМЖ частота пПР в ответ на неoadъювантную химиотерапию цисплатином составила 21% (у 2 пациенток был *BRCA1*-ассоциированный рак, и у обеих зарегистрирована пПР). Эта частота соответствует ожидаемой частоте регрессии при использовании схем без производных платины. Пока остается неизвестным, является ли разница в частоте пПР после монотерапии цисплатином у носительниц мутаций гена *BRCA1* в исследовании Byrski et al.⁸ и у больных с тройным негативным РМЖ в исследовании Garber et al. действительной или она представляет собой статистический артефакт, связанный с малым размером выборки. Новое исследование Cancer and Leukemia Group B 40603 (CDR0000636850, CALGB 40603), посвященное неoadъювантной химиотерапии, в задачи которого входит оценка эффективности добавления карбоплатина к таксану при лечении II и III стадий тройного негативного РМЖ, позволит более точно определить преимущества соединений платины при лечении этого подтипа рака. Проведение этого исследования особенно важно, поскольку в нем предварительно определяют прогностические биомаркеры в биоптатах, а также поскольку оно прольет свет на природу чувствительности к препаратам платины и *BRCA*-признаки тройного негативного РМЖ. Аналогичное продолжающееся исследование II фазы, проводимое Translational Breast Cancer Research Consortium (06-412, TBCRC 009), касается монотерапии цисплатином или карбоплатином при тройных негативных опухолях, в котором основное внимание уделяется определению биомаркеров для прогнозирования чувствительности этого подтипа рака к препаратам платины.

Следует ли из этих данных, что у носительниц мутантного гена *BRCA1* в состав адъювантной или неoadъювантной

химиотерапии следует включать соединения платины? Нет. Основываясь на имеющихся в настоящее время фактах, мы не можем заключить, что существуют четкие доказательства эффективности препаратов платины при лечении тройного негативного или даже *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Нельзя также сказать, что имеются достаточные предпосылки для рутинного включения препаратов платины в состав адъювантной или неoadъювантной химиотерапии при любом подтипе РМЖ. Можно только утверждать, что в этой области целесообразно дальнейшее проведение проспективных исследований. И мы можем быть уверены, что полученные клинические данные будут соответствовать результатам доклинических исследований. С появлением разработанных с помощью *BRCA1*-ассоциированных моделей рациональных подходов, которые, как мы надеемся, будут успешно применяться при лечении спорадического базальноподобного РМЖ, мы наконец сможем изменить прогноз для больных с этим заболеванием.

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:** Lisa A. Carey, Bristol-Myers Squibb (U), AstraZeneca (U), BiPar Sciences (U), sanofi-aventis (U), Wyeth (U) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Lisa A. Carey, Bristol-Myers Squibb, Genentech, GlaxoSmithKline, Roche, Boehringer Ingelheim, Eisai **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ЛИТЕРАТУРА

- Turner N, Tutt A, Ashworth A: Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 4:814-819, 2004
- Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al: The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64:830-835, 2004
- Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1482-1485, 2003
- Olopade OI, Grushko T: Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 344:2028-2029, 2001
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423, 2003
- Melchor L, Benitez J: An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. *Carcinogenesis* 29:1475-1482, 2008
- Reis-Filho JS, Tutt AN: Triple negative tumours: A critical review. *Histopathology* 52:108-118, 2008
- Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al: Pathologic complete response rates in young women with

BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:375-379, 2010

- Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ: Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: Current status. *Cancer Treat Rev* 30:53-81, 2004
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: Second interim efficacy analysis. Presented at the 2006 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006
- Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al: Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 340:351-357, 1999
- Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ: Platinum resistance: The role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res* 14:1291-1295, 2008
- Kinsella TJ: Coordination of DNA mismatch repair and base excision repair processing of chemotherapy and radiation damage for targeting resistant cancers. *Clin Cancer Res* 15:1853-1859, 2009
- Ashworth A: A synthetic lethal therapeutic approach: Poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol* 26:3785-3790, 2008
- Shen SX, Weaver Z, Xu X, et al: A targeted disruption of the murine *Brc1* gene causes gam-

ma-irradiation hypersensitivity and genetic instability. *Oncogene* 17:3115-3124, 1998

- Husain A, He G, Venkatraman ES, et al: BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res* 58:1120-1123, 1998
- Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al: Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123-134, 2009
- Tutt A, Robson M, Garber J, et al: Phase II trial of the PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. Presented at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 31-June 2, 2009
- Delalogue S, Pautier P, Kloos I, et al: BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts. Presented at the 27th Congress of the European Society for Medical Oncology, Nice, France, October 18-22, 2002
- Chappuis PO, Goffin J, Wong N, et al: A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 39:608-610, 2002
- Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, et al: Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 27:3764-3771, 2009

22. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al: Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 115:359-363, 2009

23. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al: The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 96:1659-1668, 2004

24. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al: Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Presented at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 31-June 2, 2009

25. Turner NC, Reis-Filho JS: Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 25:5846-5853, 2006

26. Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al: X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell* 9:121-132, 2006

27. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, et al: Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 45:1033-1040, 2006

28. Andre F, Job B, Dessen P, et al: Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array. *Clin Cancer Res* 15:441-451, 2009

29. O'Shaughnessy JO, Osborne C, Pippen J, et al: Efficacy of BSI-201, a PARP inhibitor, in combi-

nation with gemcitabine/carboplatin in triple negative metastatic breast cancer: Results of a phase II study. Presented at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 31-June 2, 2009

30. Garber J, Richardson A, Harris L, et al: Neoadjuvant cisplatin (CDDP) in triple-negative breast cancer (BC). 2006 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006 (abstr 3074)

DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0838; до выхода из печати опубликовано 14 декабря 2009 г. на сайте: www.jco.org



Полная патоморфологическая регрессия *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии у молодых женщин

Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Magdalena Budryk, Malgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwa, Marek Szwiec, Rafal Wisniowski, Monika Siolek, Rebecca Dent, Jan Lubinski, Steven Narod

См. также статью на с. 95

Department of Genetics and Pathology, International Hereditary Cancer Center, Pomeranian Medical University, Szczecin; Department of Tumor Biology, Centre of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Gliwice; Prophylactic and Epidemiology Center, Poznan; Regional Oncology Hospital, Bydgoszcz; Regional Oncology Center, Opole; Regional Oncology Hospital, Bielsko Biala; Holy Cross Oncology Center, Kielce, Poland; Odette Cancer Centre, Sunnybrook Regional Cancer Centre; and Women's College Research Institute, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Написано от лица Polish Hereditary Breast Cancer Consortium.

Получено 22 октября 2008 г.; одобрено 24 июня 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 14 декабря 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантом № PBZ-KBN-122/po5/2004 от Министерства науки Польши.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Steven A. Narod, MD, Women's College Research Institute, 790 Bay St, Toronto, Ontario M5G1N8, Canada; e-mail: steven.narod@wchospital.ca.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2803-375/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019

РЕФЕРАТ

Цель

Определить частоту полной патоморфологической регрессии (пПР) после применения различных схем неoadъювантной химиотерапии у носительниц наследственных мутаций гена *BRCA1*.

Характеристика больных и методы исследования

Из регистра, включающего 6903 больных, мы отобрали 102 носительниц мутаций гена *BRCA1*, получавших неoadъювантную химиотерапию по поводу РМЖ. пПР оценивалась с помощью стандартных критериев.

Результаты

пПР достигнута у 24 (24%) из 102 носительниц мутантного гена *BRCA1*. Частота регрессии значительно колебалась в зависимости от лечения. Так, пПР была отмечена у 1 (7%) из 14 женщин, получавших циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил (СМФ), у 2 (8%) из 25 пациенток, которым вводили доксорубин и доцетаксел (АТ), у 11 (22%) из 51 больной, получавшей доксорубин и циклофосфамид (АС) или 5-фторурацил, доксорубин и циклофосфамид (FAC), и у 10 (83%) из 12 участниц, получавших цисплатин.

Заключение

У носительниц мутаций *BRCA1* схемы АТ или СМФ давали низкую частоту пПР, цисплатин — высокую. АС и FAC обеспечивали промежуточную частоту пПР. Относительные преимущества схемы АС или препаратов платины требуют подтверждения в ходе дальнейшего наблюдения в этой и других когортах пациенток.

J Clin Oncol 28:375-379. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых вопросов в лечении наследственного рака молочной железы (РМЖ) является выбор схемы химиотерапии. *BRCA1*-ассоциированный рак отличается от спорадического по ряду морфологических и молекулярных признаков, включая степень злокачественности, гистологическое строение и наличие дополнительных соматических мутаций.¹⁻⁴ Согласно данным анализов экспрессии генов, *BRCA1*-ассоциированный рак во многих отношениях близок к базальноподобному.^{5,6} Базальноподобный рак характеризуется агрессивным течением в первые 5 лет после постановки диагноза и склонностью к метастазированию во внутренние органы.^{7,8} Для этого типа рака также характерна более высокая частота регрессии в ответ на неoadъювантную химиотерапию по сравнению с опухольми, содержащими рецепторы эстрогенов (эстроген-позитивными).⁹ Кроме того, среди гистологических типов *BRCA1*-ассоциированного РМЖ непропорционально часто встречается медулярный рак.¹⁰ Можно предположить, что у женщин с наследственным раком ответ на лечение служит,

по-видимому, отражением патоморфологического класса и биологических особенностей опухоли, в частности механизмов ответа на повреждение ДНК и способов ее репарации. В настоящее время разрабатываются протоколы оценки новых препаратов, таких как ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы, созданных специально для того, чтобы использовать повышенную чувствительность *BRCA1*-ассоциированного рака к повреждениям ДНК.^{11,12} Тем не менее определенную ценность имеют ретроспективные исследования, проводимые для оценки методов лечения, применявшихся в прошлом. Один подход заключается в определении частоты клинической и патоморфологической регрессии опухоли в ответ на неoadъювантную химиотерапию. В отличие от химиотерапии, проводимой после операции, эффект неoadъювантной химиотерапии можно оценить быстро, сравнив размер опухоли и состояние лимфоузлов до и после нее. В некоторых случаях достигается полная патоморфологическая регрессия (пПР), при которой в молочной железе и лимфоузлах отсутствуют остаточные раковые клетки. Частота пПР напрямую связана с увеличением продолжительности жизни.⁹

Недавно мы показали, что доля пациенток с мутацией *BRCA1*, у которых произошла частичная или полная регрессия опухоли в ответ на неoadъювантную химиотерапию с использованием комбинации доцетаксела и доксорубицина, оказалась меньше, чем ожидалось.¹³ В 2006 г. в отдельных медицинских центрах Польши мы впервые стали применять цисплатин в качестве неoadъювантной химиотерапии у носительниц гена *BRCA1*, больных РМЖ.¹⁴ В пилотном исследовании при использовании этой схемы мы наблюдали высокую частоту пПР опухоли.¹⁴ В настоящей работе представлена частота пПР в результате применения различных схем химиотерапии у носительниц гена *BRCA1* в нескольких медицинских центрах Польши с 1996 г. по настоящее время.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка больных

В 1997 г. в Польше стартовала национальная инициатива, целью которой была всесторонняя оценка ключевых патоморфологических и клинических признаков наследственного РМЖ.¹⁵ В настоящем исследовании изучалась большая группа случайно отобранных по всей Польше пациенток с ранним возникновением РМЖ. Пациентки набирались из разных онкологических центров по всей стране. В общей сложности за время исследования в 18 медицинских центрах случайным образом было отобрано 9388 женщин с впервые выявленным инвазивным РМЖ. Из них 81 % согласились участвовать в исследовании. Позднее 5 пациенток отказались от участия. Образцы крови получены у 6903 больных. Медицинские карты и отчеты патоморфологов изучались на местах врачами, принимавшими участие в исследовании, затем необходимую информацию передавали в центр исследования в Щецине. Регистрировали следующие данные: возраст на момент постановки диагноза, стадия и степень злокачественности опухоли, состояние лимфоузлов, статус рецепторов эстрогенов, HER-2, мультицентрический рост и поражение обеих молочных желез.

Выявление мутаций

Большинство мутаций гена *BRCA1* в польских семьях представлено тремя наследственными мутациями (5382insC, C61G и 4153delA).¹⁶ Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, обследовались на наличие этих трех мутаций. Две из них (4153delA и 5328insC) выявлялись с помощью множественной аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Третья мутация (C61G) обуславливает появление в экзоне 5 нового сайта рестрикции (области узнавания рестриктазой). Нам удалось провести генотипирование у 6880 (99,8 %) из 6903 пациенток. У 400 (5,8 %) из 6880 больных обнаружены мутации гена *BRCA1*.

Неoadъювантная химиотерапия

Информация относительно неoadъювантной химиотерапии получена при изучении медицинских карт. 102 женщины с мутациями гена *BRCA1* получали неoadъювантную химиотерапию в одном из 16 медицинских центров. Эта группа включает 51 больную, о которых мы уже сообщали в двух предыдущих статьях,^{13,14} и 51 пациентку, о которых мы не сообщали ранее. В ходе клинического исследования 12 больных получали цисплатин в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. в течение 4 циклов. Мы запрашивали медицинские карты и отчеты патоморфологов. Особое внимание уделялось размеру опухоли до и после неoadъювантной химиотерапии, а также состоянию лимфоузлов. До начала лечения размер опухоли определялся у всех больных при физикальном исследовании и маммографии (некоторым женщинам проводилось также УЗИ). Размер опухоли после лечения определялся только на основании результатов морфологического исследования. Состояние лимфоузлов оценивалось до и после лечения. До начала лечения оценка проводилась на основании физикального исследования, УЗИ и, при необходимости, пункции. После лечения всем пациенткам проводилась подмышечная лимфодиссекция, состояние лимфоузлов определялось по результатам гистологического исследования. В каждом случае оценивали, достигнута пПР или нет. Регрессия считалась полной при отсутствии после лечения инвазивной опухоли (в ткани молочной железы и подмышечных лимфоузлов) по данным гистологического исследования. Если обнаруживался только РМЖ *in situ*, то регрессия также считалась полной.

В некоторых случаях после оценки патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию проводилось дополнительное лечение. У всех больных, получавших цисплатин, этот препарат вводился в рамках исследования, и всем им после мастэктомии был назначен доксорубин и циклофосфамид. Однако для оценки первоначального ответа на лечение цисплатином его рассматривали как монотерапию. За частоту пПР принималось отношение числа пациенток, достигших пПР, к общему числу больных, получавших лечение.

Статистический анализ

Частота пПР высчитывалась как отношение числа пациенток, достигших пПР, к общему числу пролеченных больных. Доли больных с пПР в подгруппах с различными характеристиками опухолей сравнивались с помощью однофакторного анализа. Статистическая значимость определялась с помощью критерия χ^2 . В связи с небольшим размером выборки многофакторный анализ не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были отобраны 102 женщины с мутациями гена *BRCA1*, которые получали неoadъювантную химиотерапию по поводу рано возникшего РМЖ. Всем больным на момент постановки диагноза было менее 50 лет (средний возраст 42,1 года, диапазон от 26 до 50 лет). Большинство опухолей у носительниц гена *BRCA1* было лишено рецепторов прогестерона и эстрогенов, а также не экспрессировали *ERBB2* (табл. 1). 15 женщин в прошлом получали лечение по поводу рака контралатеральной молочной железы, однако настоящая опухоль у них расценена как вторая первичная. Ни одна из женщин не получала ранее лечения по поводу опухоли этой же молочной железы. 6 больных лечились ранее по поводу другой формы рака. Химиотерапия имела в анамнезе у 18 больных. 102 женщины проходили лечение в 18 медицинских учреждениях в период с 1996 по 2008 г. Из 12 пациенток, получавших цисплатин, 11 проходили лечение в медицинском центре в Щецине и одна лечилась в Биелско-Биале. Всем 12 пациенткам, получавшим цисплатин, этот препарат вводился в составе схемы, определенной протоколом исследования.¹⁴

пПР достигнута у 24 (23,5 %) из 102 больных (табл. 2). Она отмечена у 1 (7 %) из 14 участниц, получавших циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил (CMF, 4 цикла). 25 женщин получали доцетаксел и доксорубин (согласно стандартному протоколу, препараты назначались в один день в следующих дозах: доксорубин 50 мг/м², доцетаксел 75 мг/м², всего 4 цикла с интервалом 21 день). Из этих больных пПР отмечена в 2 (8 %) случаях. 51 носительница гена *BRCA1* получала доксорубин (4 цикла) в составе другой схемы (т. е. без доцетаксела). Из них 11 (22 %) достигли полной регрессии. Наибольший процент пПР наблюдался среди женщин, получавших цисплатин (у 10 [83 %] из 12; 1 пациентка получила 2 цикла, 11 — 4 цикла).

Мы проанализировали долю больных, достигших пПР, в зависимости от особенностей случая и характеристик опухоли. Несколько характеристик опухоли позволяло прогнозировать пПР, однако результаты ни одного из сравнений не достигли статистической значимости. В частности, вероятность достижения пПР была выше при опухолях менее 2 см по сравнению с опухолями крупнее 2 см (44 vs 22 %; $p = 0,21$), а также при HER-2-негативных опухолях по сравнению с HER-2-позитивными (27 vs 17 %; $p = 0,60$). У женщин, получавших ранее химиотерапию, пПР отмечалась реже, чем у больных, не получавших лечения (7 vs 26 %; $p = 0,18$). Напротив, статус рецепторов эстрогенов и прогестерона и состояние лимфоузлов не оказывали существенного влияния на вероятность достижения пПР.

Таблица 1. Характеристики больных в зависимости от схемы химиотерапии

Показатель	Все схемы (n = 102)		CMF (n = 14)		AC (n = 23)		FAC (n = 28)		AT (n = 25)		Цисплатин (n = 12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы												
Средний	42,1		43,9		41,0		43,1		40,2		43,3	
Диапазон	26–50		31–50		26–49		33–50		26–49		37–50	
Тип мутации <i>BRCA1</i>												
5382insC	79	78	11	79	17	74	22	78	18	72	11	92
C61G	19	19	3	21	5	21	5	18	5	20	1	8
4153delA	4	4	—		1	5	2	8	2	8	0	0
Размер опухоли												
T1 (< 2 см)	8	8	1	7	1	4	1	4	2	8	4	33
T2 (≥ 2–5 см)	66	65	9	64	18	78	18	64	18	72	4	33
T3–T4 (> 5 см)	28	27	4	29	4	18	9	32	5	20	4	33
Состояние лимфоузлов												
N0	33	33	2	15	7	30	13	46	5	20	6	50
N1–N3	69	67	12	85	16	70	15	54	20	80	6	50
Статус рецепторов эстрогенов												
Положительный	15	15										
Отрицательный	87	85	1	7	3	13	6	21	4	16	1	8
Нет данных	0	0	13	93	20	87	22	79	21	84	11	92
Статус рецепторов прогестерона												
Положительный	14	14	0	0	2	9	6	21	6	24	0	0
Отрицательный	77	75	11	79	18	78	20	71	17	68	11	92
Нет данных	11	11	3	21	3	13	2	8	2	8	1	8
Статус HER-2												
Положительный	6	6	0	0	3	13	2	8	1	4	0	0
Отрицательный	60	59	7	50	15	65	14	50	15	60	11	92
Сомнительный	7	7	1	7	1	4	3	10	2	8	0	0
Нет данных	29	28	6	43	4	18	9	32	7	28	1	8
Гистологический тип опухоли												
Протоковый	54	53	7	50	15	65	14	50	17	68	1	8
Медуллярный	17	17	1	7	2	9	5	18	3	12	6	50
Другой	5	5	3	21	0	0	0	0	0	0	0	0
Нет данных	26	25	3	21	6	26	8	32	4	20	5	42
PMЖ в анамнезе	15	15	4	28	3	13	5	18	3	12	0	0
Другой вид рака в анамнезе	6	6	0	0	2	9	2	7	2	8	0	0
Химиотерапия в анамнезе	18	18	3	21	5	21	5	18	4	16	0	0
Период лечения, годы												
1996–1999	5	5	2	14	1	4	2	7	0	0	0	0
2000–2004	53	52	11	79	6	26	18	64	18	72	0	0
2005–2008	44	43	1	7	16	70	8	32	7	28	12	100

Сокращения: CMF — циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил; AC — доксорубин и циклофосфамид; FAC — 5-фторурацил, доксорубин и циклофосфамид; AT — доксорубин и доцетаксел.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании пПР достигнута у 23 % из 102 больных — носительниц мутаций гена *BRCA1*, получавших неоадьювантную химиотерапию.

Ранее уже было два сообщения об эффективности неоадьювантной химиотерапии в значительно меньших по размеру выборках больных PMЖ, имевших мутации гена *BRCA1* или *BRCA2*.^{17,18} Charpuis et al.¹⁷ сообщают о том, что у 10 из 11 носительниц гена *BRCA1* или *BRCA2* после неоадьювантной химиотерапии достигнута полная клиническая регрессия. Delaloge et al.¹⁸ отмечают пПР у 8 (53 %) из 15 больных — носительниц мутации гена *BRCA1*, которые получали химиотерапию, включавшую антрациклины и циклофосфамид.

В проведенном нами ранее исследовании этой популяции пациенток¹³ мы сообщали о достижении пПР у 4 (10 %) из 41 женщины с мутациями гена *BRCA1*. В настоящем исследовании доля пПР была выше (24 %). Это повышение может вызывать сомнение относительно низкой частоты пПР в предыдущем исследовании, в котором большинство больных получали доксорубин и доцетак-

сел или CMF. В последние годы большему числу больных стал назначаться доксорубин, а в 2006 г. в одном из медицинских центров (в Щецине) в состав неоадьювантной терапии был введен цисплатин.¹⁴ Настоящее исследование является расширенным по сравнению с двумя предыдущими за счет включения всех 102 пациенток с мутациями гена *BRCA1*, получавших неоадьювантную химиотерапию и входивших в большую группу случайно отобранных по всей Польше больных PMЖ. Частота регрессии при лечении схемой, включавшей доксорубин, составила 17 %. Этот показатель соответствует частоте пПР у женщин с базальноподобным PMЖ, не имеющих гена *BRCA1*.^{9,17} Rouzier et al.¹⁹ сравнили частоту пПР среди женщин с различными гистологическими типами PMЖ, получавшими разные схемы лечения. Наибольшая частота пПР отмечена у больных с базальноподобным PMЖ, схема лечения у которых включала паклитаксел с дальнейшим назначением 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфамида. Эти опухоли подобны тем, которые обычно выявляются у носительниц гена *BRCA1*,⁵ и поэтому такая высокая частота пПР у пациенток в исследовании Rouzier et al.¹⁹ оказалась неожиданной, учитывая наши результаты. Однако только у небольшой части

Таблица 2. Полная патоморфологическая регрессия при различных схемах химиотерапии

Схема	Больные, получившие лечение, <i>n</i>	Больные, достигшие пПР, <i>n</i>	пПР, %
CMF	14	1	7
АС	23	5	22
FAС	28	6	21
АТ	25	2	8
Цисплатин	12	10	83

ПРИМЕЧАНИЕ. Группа CMF включает 4 больных, получавших циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил и преднизон, и 2 больных, получавших циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин и преднизон.
Сокращения: CMF — циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил; АС — доксорубин и циклофосфамид; FAС — 5-фторурацил, доксорубин и циклофосфамид; АТ — доксорубин и доцетаксел.

женщин с базальноподобными опухолями выявлялись мутации гена *BRCA1*. В связи с этим возможно, что базальноподобные опухоли у носительниц гена *BRCA1* и у женщин, не являющихся носительницами этого гена, по-разному реагируют на эти лекарственные препараты.

В нашем исследовании большой процент женщин с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ достигли регрессии при лечении схемами, содержащими препараты платины. Единобразие ответа на химиотерапию в *BRCA1*-позитивной подгруппе может быть отражением лежащей в его основе одинаковой этиологии рака. Прежде чем давать клинические рекомендации, необходимо подтвердить эти результаты у большего числа пациенток и в других группах. При этом желательно изучать самые разные показатели.

Полная патоморфологическая регрессия служит хорошим предсказывающим фактором безрецидивной выживаемости. Liedtke et al.⁹ провели обзор клинических исходов у 1118 больных, получавших неоадьювантную химиотерапию (различными препаратами) в The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center с 1985 по 2004 г. В общей сложности 15 % больных достигли пПР, включая 57 (22 %) из 255 пациенток с тройным негативным РМЖ. Среди 57 больных с тройным негативным РМЖ, достигших пПР, общая 5-летняя выживаемость составила 94 %, при этом все летальные исходы произошли в течение 3 лет после лечения. Большинство случаев *BRCA1*-ассоциированного РМЖ представлено тройными негативными опухолями. Хочется надеяться, что выживаемость больных с тройным негативным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, достигших пПР при лечении цисплатином или другими препаратами, будет такой же, как и выживаемость больных в The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.

В недавно проведенном исследовании сообщалось, что химиотерапия, основанная на антрациклинах, эффективна только у женщин с повышенной экспрессией гена *HER-2 (ERBB2)*.²⁰ Если это так, то больные с мутациями *BRCA1* являются в этом отношении нетипичными (большинство из них *HER-2*-негативны). Мы наблюдали пПР у 13 (17 %) из 76 больных, получавших доксорубин, включая 6 из 44 *HER-2*-негативных и 1 (17 %) из 6 *HER-2*-позитивных больных. Эти данные подтверждают предположение Pritchard et al.²⁰ о том, что связь между повышенной экспрессией *HER-2* и чувствительностью к антрациклину может быть обратной. Hagen et al. обнаружили наличие амплификации топоизомеразы 2а у 7 (18 %) из 40 больных с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, включая трех, у которых отсутствовала амплификация гена *HER-2*.²¹ Интересно узнать, имеется ли корреляционная связь между повышенной экспрессией топоизоме-

разы 2а и ответом на доксорубин у носительниц гена *BRCA1*.

У настоящего исследования есть несколько недостатков, а именно относительно небольшой размер выборки ($n = 102$) и набор пациенток всего из нескольких медицинских учреждений. Однако на сегодняшний день это самое крупное исследование среди *BRCA1*-носительниц, получавших неоадьювантную химиотерапию, с относительно однородной популяцией участниц. Это исследование наблюдательное (не экспериментальное), протоколы исследования не стандартизованы для всех медицинских учреждений, и лечение назначалось не рандомизированно. Характеристики больных в различных подгруппах отражают эволюцию лечения РМЖ в Польше с 1996 г. В частности, у пациенток, получавших лечение препаратами платины, вероятность наличия опухоли более 2 см в диаметре, увеличенных лимфоузлов, *HER-2*-позитивной опухоли или предшествовавшего лечения меньше, чем у других больных. Каждый из этих четырех факторов был связан с более низкой частотой пПР, однако абсолютная разница в достижении пПР в каждом случае была небольшой и недостаточной для того, чтобы объяснить высокую частоту пПР среди больных, получавших препараты платины. Тем не менее, учитывая малый размер выборки, а также то, что каждый из этих факторов может оказывать влияние на частоту пПР, прямое сравнение различных протоколов лечения проводить не следует. Дальнейшие исследования будут включать большее число больных, которым будет назначаться цисплатин, и позволят провести непосредственное сравнение с учетом возраста и длительности лечения, размера опухоли, состояния лимфоузлов, статуса рецепторов и предыдущего лечения. Мы также планируем расширить когорту пациенток и проводить их наблюдение вплоть до появления отдаленных рецидивов или смерти.

Таким образом, полученные нами предварительные данные позволяют предположить, что схемы химиотерапии, включающие доксорубин с циклофосфамидом или препараты платины, наиболее эффективны у больных РМЖ, имеющих мутации гена *BRCA1*. В ходе дальнейших исследований необходимо оценить возможности использования этих схем для лечения наследственного РМЖ. Не исключено, что химиотерапию на основе платины лучше всего комбинировать с препаратами, которые усиливают действие агентов, повреждающих ДНК, например, за счет подавления ферментов, участвующих в эксцизионной репарации ДНК путем удаления поврежденных азотистых оснований (поли[АДФ-рибоза]полимеразы).¹² Клинические исследования цисплатина могут быть также расширены за счет изучения *BRCA1*-носителей с другими солидными опухолями, такими как рак простаты и поджелудочной железы, или пациентов с мутациями гена *BRCA2*.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Tomasz Byrski, Jan Lubinski, Steven A. Narod

Административная поддержка: Jan Lubinski

Предоставление материалов исследования или больных: Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Monika Siolek

Сбор и обработка данных: Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Magdalena Budryk, Malgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwa, Marek Szwiec, Rafal Wisniowski

Анализ и интерпретация данных: Tomasz Byrski, Rebecca Dent, Steven Narod

Подготовка рукописи: Tomasz Byrski, Rebecca Dent, Steven A. Narod

Окончательное одобрение рукописи: Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Rebecca Dent, Steven A. Narod

ЛИТЕРАТУРА

1. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 44:275-277, 1997
2. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al: Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 90:1138-1145, 1998
3. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al: The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 64:830-835, 2004
4. Johannsson OT, Idvall I, Anderson C, et al: Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 33:362-371, 1997
5. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al: Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1482-1485, 2003
6. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumour subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418-8423, 2003
7. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al: Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429-4434, 2007
8. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al: Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 115:423-428, 2009
9. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1275-1281, 2008
10. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 77:697-709, 1996
11. Kennedy RD, Quinn JE, Mullan PB, et al: The role of BRCA1 in the cellular response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 96:1659-1668, 2004
12. Turner N, Tutt A, Ashworth A: Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 5:388-393, 2005
13. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al: Response to neoadjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 108:289-296, 2008
14. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al: Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 115:359-363, 2009
15. Lubinski J, Gorski B, Huzarski T, et al: BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 99:71-76, 2006
16. Gorski B, Byrski T, Huzarski T, et al: Founder mutations in BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 66:1963-1968, 2000
17. Chappuis PO, Goffin J, Wong N, et al: A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 39:608-610, 2002
18. Delaloge S, Kloos I, et al: BRCA1-linked breast cancer is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts. Presented at the 27th Congress of the European Society for Medical Oncology, Nice, France, October 18-22, 2002
19. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to pre-operative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11:5678-5685, 2005
20. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354:2103-2111, 2006
21. Hagen AT, Bofin AM, Ytterhaus B, et al: Amplification of TOP2a and HER-2 genes in breast cancers occurring in patients harbouring BRCA1 germline mutations. *Acta Oncol* 46:199-203, 2007

Рак толстой кишки, осложненный карциноматозом брюшины: эффективность хирургического лечения в сочетании с периоперационной интраперитонеальной химиотерапией, по данным французского ретроспективного многоцентрового исследования, включавшего 523 пациента

Dominique Elias, Francois Gilly, Florent Boutitie, Francois Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansvelt, Gerard Lorimier, Pierre Dube, Olivier Glehen

Institut Gustave Roussy, Villejuif; Service of Biostatistics; and Lyon-Sud Hospital, Lyon-Sud, Pierre-Benite; Val-d'Aurel Center, Montpellier; L'Archet Hospital, Nice; Paul Papin Institute, Angers; and French Association of Surgery, Paris, France; Jolimont Hospital, Haine-St Paul, Belgium; and Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Canada.

Получено 10 мая 2009 г.; одобрено 24 августа 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 16 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица Association Francaise de Chirurgie.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Dominique Elias, MD, PhD, Institut Gustave Roussy, 39 Rue Camille Desmoulins, 94805, Villejuif, Cedex, France; e-mail: elias@igr.fr.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2801-63/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285

РЕФЕРАТ

Цель

Такое осложнение рака толстой кишки, как карциноматоз брюшины, традиционно считалось терминальным состоянием. Недавно предложен комбинированный метод его лечения, включающий циторедуктивное хирургическое вмешательство и периоперационную интраперитонеальную химиотерапию. Целью настоящего исследования было изучить непосредственные и отдаленные результаты этого комбинированного лечения.

Характеристика больных и методы исследования

Выполнено ретроспективное когортное многоцентровое исследование на базе медицинских центров франкоговорящих стран. В него включали неотобранных больных раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины, которые подверглись циторедуктивному вмешательству в сочетании с периоперационной интраперитонеальной химиотерапией (с гипертермией либо без нее). Пациентов, у которых первичная опухоль локализовалась в аппендиксе, исключали из исследования.

Результаты

В исследовании проанализирована эффективность рассматриваемого комбинированного вмешательства у 523 пациентов с карциноматозом брюшины, которым оно проведено в 23 медицинских центрах 4 франкоговорящих стран в период с 1990 по 2007 г. Медиана продолжительности наблюдения составляла 45 мес. Летальность и частота послеоперационных осложнений III–IV степени в течение 30 дней после операции составили 3 и 31 % соответственно. Медиана продолжительности жизни после комбинированного вмешательства равнялась 30,1 мес. Общая 5-летняя выживаемость составила 27 %, безрецидивная — 10 %. Полная резекция опухолевых очагов выполнена у 84 % больных, медиана продолжительности жизни после вмешательства достигла 33 мес. По результатам многофакторного анализа, независимыми прогностическими факторами благоприятного исхода лечения были полная резекция опухолевых очагов, ограниченная распространенность карциноматоза брюшины, отсутствие метастазов в лимфоузлы и применение адьювантной химиотерапии. Степень дифференцировки опухоли, как и наличие метастазов в печень, не влияла на результаты лечения.

Заключение

Данный комбинированный метод лечения карциноматоза брюшины характеризуется низкой послеоперационной летальностью и частотой осложнений и позволяет достичь достаточно высокой выживаемости у пациентов с PCI (Peritoneal Cancer Index — индекс распространенности карциноматоза брюшины) менее 20 баллов. В будущем, когда медицинские центры накопят достаточный опыт подобных вмешательств, будут достигнуты еще более высокие результаты. Согласно современным французским рекомендациям, это комбинированное вмешательство — «золотой стандарт» лечения карциноматоза брюшины в случае отсутствия противопоказаний.

J Clin Oncol 28:63-68. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Такой путь распространения рака толстой кишки, как диссеминация по брюшине (карциноматоз), встречается у 30–40 % больных.^{1,2} В исследованиях карциноматоза брюшины показано, что он неизбежно приводит к смерти, медиана продолжительности жизни после его выявления не превышает 6 мес.³ Уже более десятилетия в нескольких медицинских цен-

трах применяется такой альтернативный метод лечения этого состояния, как максимальная резекция опухолевых очагов в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией, затем — и с гипертермией. При этом операция направлена на удаление как можно большей части видимых опухолевых очагов, а периоперационная интраперитонеальная химиотерапия — на уничтожение визуально не определяемых очагов. Однако из-за вариабельности

критериев отбора больных для циторедуктивного вмешательства и методики интраперитонеальной химиотерапии полученные в различных медицинских центрах результаты несопоставимы. Поэтому ряд онкологов отнеслись к предложенному методу терапии с понятным скептицизмом. В свете вышесказанного результаты многоцентровых исследований, в которых проанализировано большое количество наблюдений, сделанных во многих медицинских центрах, приобретают особую ценность. Клинический опыт различных медицинских центров и используемые в них методики рассматриваемого комбинированного вмешательства значительно различаются.

В данной статье представлены результаты исследования эффективности комбинированного метода лечения карциноматоза брюшины и его основных прогностических факторов, выполненного на выборке из 523 больных, прошедших лечение в 23 медицинских центрах франкоговорящих стран.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Данное многоцентровое ретроспективное исследование выполнено с участием медицинских центров Франции ($n = 20$), Канады (провинция Квебек, $n = 2$) и Швейцарии ($n = 1$). Проанализированы случаи применения исследуемого комбинированного вмешательства, имевшие место в период с января 1990 г. по декабрь 2007 г. В исследование включали больных с раком толстой кишки и гистологически подтвержденным карциноматозом брюшины, перенесших циторедуктивную операцию в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (ГИХ) либо ранней послеоперационной интраперитонеальной химиотерапией (РПИХ). Критериями исключения были локализация первичной опухоли в аппендиксе и наличие метастазов вне брюшной полости.

Формы для сбора данных

Была разработана стандартная форма для сбора данных относительно параметров первичной опухоли, состояния пациента перед комбинированным вмешательством и системной химиотерапии в анамнезе. Распространенность карциноматоза брюшины оценивали интраоперационно и выражали с помощью PCI (Peritoneal Cancer Index — индекс распространенности карциноматоза брюшины), который вычисляли следующим образом: брюшную полость делили на 13 зон, поражение каждой из них оценивали по 3-балльной шкале (от 0 до 3 баллов), PCI представлял собой сумму всех баллов и мог варьировать от 1 до 39 баллов.⁴⁻⁵ Для последующего анализа выделены подгруппы больных, PCI у которых составлял 1–6, 7–12, 13–19 и более 19 баллов. Для исследования регистрировали такие сведения о комбинированном вмешательстве, как полнота циторедукции, наличие резекции первичной опухоли или метастазов в печень, наличие метастазов в лимфоузлы, тип интраперитонеальной химиотерапии (ГИП или РПИХ) и ее параметры, применение адьювантной системной химиотерапии. Полноту резекции оценивал хирург после окончания операции по величине остаточных опухолевых очагов от 0 до 3 баллов по следующей шкале: 0 баллов — макроскопические остаточные очаги отсутствуют; 1 балл — диаметр остаточных очагов не превышает 2,5 мм; 2 балла — диаметр остаточных очагов превышает 2,5 мм.⁴ Исследовательские центры условно разделили на имеющие большой (> 7 лет) и малый (< 7 лет) клинический опыт. Также регистрировали наличие серьезных осложнений терапии (III–IV степени согласно National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) и причины повторной операции.

Статистический анализ

Категориальные параметры представлены в виде частот либо процентных долей. Распределение непрерывных параметров охарактеризовано средним и его стандартным отклонением либо медианой, 1-м и 3-м квартилями. Влияние различных характеристик пациентов, заболевания и применявшегося лечения на риск послеоперационных осложнений и смерти оценивали путем одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа с учетом поправки на исследовательский центр.

При анализе долгосрочной выживаемости все наблюдения цензурировали на 31 декабря 2006 г., т. к. всеми исследовательскими центрами предприняты активные действия по выяснению перечня больных, умерших по состоянию на эту дату. Показатели общей выживаемости рассчитывали, исходя из продолжительности периода времени от первой процедуры комбинированного вмешательства до даты смерти, последней явки пациента либо цензурирования наблюдения (самого раннего из этих событий). Показатели безрецидивной выживаемости рассчитывали, исходя из продолжительности периода времени от первой процедуры комбинированного вмешательства до даты выявления первого рецидива, смерти, последней явки больного либо цензурирования наблюдения (самого раннего из этих событий). Случаи смерти в послеоперационный период из анализа выживаемости не исключали. В случаях, когда размер остаточных опухолевых очагов оценен в 2 балла (более 2,5 мм в диаметре), считали, что рецидив наступил сразу после операции. В случаях, когда дата выявления рецидива неизвестна, для умерших пациентов его считали датой смерти. Относительно 12 больных неизвестно, умерли ли они в период наблюдения. Для расчета показателей выживаемости использовали метод Каплана—Мейера, для оценки различий между стратами — лог-ранговый критерий. Значимость исходных характеристик пациентов в качестве прогностических факторов риска смерти оценивали путем стратифицированного по исследовательскому центру многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков. Стратификация выполнена в связи с большой вариабельностью факторов риска, действующих в различных медицинских центрах, а также тем, что анализируемые факторы риска могут, в свою очередь, существенно зависеть от медицинского центра. При многофакторном анализе возраст и РСИ включали в модель в виде непрерывных переменных (после того как подтверждено, что зависимость между вероятностью анализируемого события и ними имеет линейный характер). Оценку величины остаточной опухоли также учитывали в модели как непрерывную переменную, когда это оправдано линейной зависимостью между вероятностью анализируемого события и ею. Индикаторную переменную, указывающую на применение (или неприменение) ГИХ, включали в модель многофакторного анализа в том случае, если характеристики этой процедуры (такие, как температура, продолжительность нагрева, выполнение процедуры на открытой либо закрытой брюшной полости) были значимыми прогностическими факторами при однофакторном анализе. В окончательную модель включали факторы риска с уровнем значимости не более 0,10. При статистическом анализе использовали программный пакет SAS (версия 9.1; SAS Institute, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 523 больных раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины, которым в период с мая 1990 г. по декабрь 2007 г. выполнено 543 циторедуктивных операции в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией. Его результаты представлены в ежегодном докладе ассоциации Francaise de Chirurgie в 2008 г.

Проанализированы сведения, полученные в 25 медицинских центрах: 1 центром предоставлены данные наблюдения за 152 пациентами, 1 центром — за 87, 5 центрами — за 20–50, остальными центрами — менее чем за 20 пациентами.

Характеристики больных

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Участвовало 296 (56,6 %) женщин и 227 (43,4 %) мужчин. Медиана возраста составила 54 года (среднее значение и стандартное отклонение 53 ± 12 лет; диапазон 16–88 лет). Первичная опухоль локализовалась в восходящей ободочной кишке (у 31 % больных), поперечной ободочной кишке (у 4 %), нисходящей ободочной кишке (у 14 %), сигмовидной кишке (у 28 %), прямой кишке (у 7 %) либо поражала несколько отделов кишки (у 2 %). В 73 (14 %) случаях локализация первичной опухоли не установлена. У 77 (15 %) пациентов в ходе хирургического вмешательства выявлены (и иссечены) метастазы в печени. 277 больных получили лечение в медицинских центрах с большим клиническим

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 523 пациентов с раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины		
Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Возраст, лет		
< 60	368	73
> 60	151	17
Пол		
Мужчины	227	43
Женщины	296	57
Локализация первичной опухоли		
Восходящая ободочная кишка	162	31
Поперечная ободочная кишка	19	4
Нисходящая ободочная кишка	71	14
Сигмовидная кишка	145	28
Прямая кишка	36	7
Несколько отделов кишки	8	2
Неизвестна	73	14
Симптом, позволивший заподозрить заболевание		
Выявлено при хирургическом вмешательстве		36
Выявлено методами визуализации		29
Боль в животе		13
Обтурация кишечника		6
Клинически выраженный асцит		4
Повышение уровня РЭА		3
Ухудшение общего состояния		4
Паховая грыжа		2
Другой		3
Предоперационная в/в химиотерапия		
Да	370	71
Нет	153	29
Медиана количества курсов предоперационной в/в химиотерапии	8	
Карциноматоз брюшины выявлен одновременно с первичной опухолью		
Да	161	35
Нет	300	65
Наличие метастазов в лимфоузлы		
Есть	325	67
Нет	158	33
Степень гистологической дифференцировки первичной опухоли		
Высокая	165	39
Средняя	195	46
Низкая	65	15
Уровень РЭА		
В норме	121	48
Повышен	112	52
Уровень СА-19-9		
В норме	119	60
Повышен	80	60
Уровень СА-125		
В норме	63	80
Повышен	16	20
Общее состояние по шкале ВОЗ, баллы		
0	387	76
1	102	20
2	20	4
Наличие метастазов в печень на момент постановки диагноза		
Нет	376	83
Есть	77	15
Тип интраперитонеальной химиотерапии		
ГИХ		84
РПИХ		16

(окончание в следующей колонке)

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 523 пациентов с раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины (окончание)		
Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
PCI, баллы		
1–6	181	37
7–12	132	28
13–19	96	21
> 19	69	14
Диаметр остаточной опухоли после циторедуктивной операции, мм		
0 (0 баллов)	439	85
< 2,5 (1 балл)	53	10
> 2,5 (2 балла)	22	5
Интраперитонеальная химиотерапия		
На основе митомидина	287	55
На основе оксалиплатина	235	45

Сокращения: РЭА — раково-эмбриональный антиген.

опытом, 245 — в центрах с небольшим клиническим опытом. 370 (70 %) участников исследования ранее получали системную химиотерапию, но без таргетных препаратов.

Лечение

У 439 (84 %) пациентов выполнена полная циторедуктивная резекция опухолевых очагов (размер остаточных очагов — 0 баллов), у 53 больных полнота резекции оценена в 1 балл, у 22 — в 2 балла. У 77 (17 %) лиц в ходе операции удалены метастазы в печени. В 161 (35 %) случае одновременно с циторедуктивным вмешательством выполнена резекция первичной опухоли. 443 (86 %) пациента подвергнута ГИХ, 83 (16 %) пациента — РПИХ. В 9 случаях применены оба этих вида химиотерапии. Во всех случаях ГИХ проведена интраоперационно после окончания циторедуктивного вмешательства, однако методика ее выполнения (с открытой или закрытой брюшной полостью), продолжительность (от 30 до 90 мин), температура внутри брюшной полости (40–43 °С), состав перфузата и скорость его подачи различались. Один режим химиотерапии предусматривал интраперитонеальное введение митомидина в дозе 30–50 мг/м² в сочетании с цисплатином 50–100 мг/м² либо без него в течение 60–120 мин при температуре 41 °С. Второй режим химиотерапии предусматривал интраперитонеальное введение оксалиплатина в дозе 360–460 мг/м² в сочетании с иринотеканом 200 мг/м² либо без него в течение 30 мин при температуре 43 °С и в/в введение фторурацила и лейковорина. РПИХ выполняли в течение 5 дней (с 1-го по 5-й) после операции. Режим РПИХ предусматривал введение митомидина (10 мг/м²) в 1-й день после операции и фторурацила (600 мг/м²) в последующие 4 дня в 0,8–1 л/м² диализного раствора. Дренажные трубки были перекрыты в течение 23 ч в сутки.

232 (47 %) пациентам, у которых отмечен объективный ответ на предоперационную химиотерапию либо имели место неблагоприятные прогностические факторы исхода лечения (оценка полноты резекции 1 или 2 балла, наличие метастазов в лимфоузлы или печень), назначена адъювантная системная химиотерапия.

Послеоперационная летальность и частота послеоперационных осложнений

В послеоперационный период умерло 17 (3,3 %) пациентов. Причинами смерти были септический шок ($n = 9$), осложнения со стороны органов дыхания ($n = 4$), гематологическая токсичность ($n = 2$), тромбозомболия легочной артерии ($n = 1$) и острая почечная недостаточность ($n = 1$).

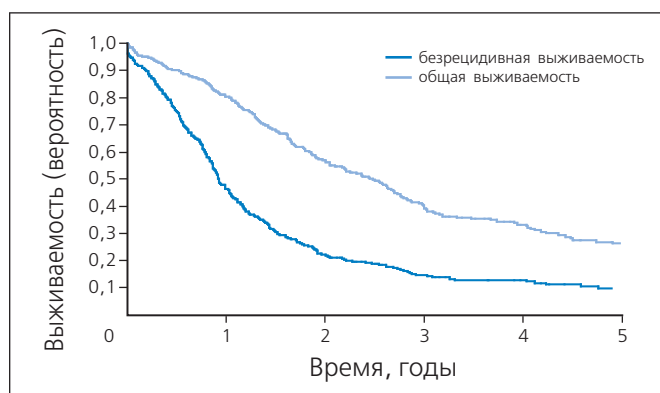


Рис. 1. Динамика полной и безрецидивной выживаемости 523 пациентов с раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины

Послеоперационные осложнения III–IV степени наблюдали у 156 (31 %) пациентов, 11 % всех пациентов выполнена повторная операция; среди осложнений в 9 % случаев имел место кишечный свищ, в 4 % — глубокий абсцесс, в 6 % — кровотечение, в 6 % — инфекция легких, в 12 % случаев — гематологическая токсичность III–IV степени. Медиана продолжительности госпитализации составляла 18 дней (межквартильный интервал [МКИ] 14–26 дней).

Логистический регрессионный анализ позволил выявить два основных фактора, значимо повышавших риск послеоперационных осложнений и смерти: PCI (отношение шансов 1,067; 95 %-й доверительный интервал [ДИ] 1,035–1,099; $p < 0,001$) и медицинский центр, в котором выполнено комбинированное вмешательство ($p < 0,0001$).

Выживаемость

Медиана периода наблюдения за пациентами составила 45 мес. (МКИ 23–79 мес.); общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость — 81, 41 и 27 % соответственно (95 % ДИ 77–85, 36–47 и 21–33 % соответственно) (рис. 1). Соответствующие показатели безрецидивной выживаемости равнялись 47, 15 и 10 % (95 % ДИ 43–52, 11–19 и 6–14 %). Медиана продолжительности жизни после комбинированного вмешательства составила 30,1 мес.

Из клинических характеристик, включенных в однофакторный анализ (табл. 2), пол, возраст, степень гистологической дифференцировки опухоли и наличие метастазов в печень не имели значимого влияния на выживаемость. Значимыми прогностическими факторами риска смерти были распространенность карциноматоза брюшины (т. е. PCI; $p < 0,001$) и наличие метастазов в лимфоузлы ($p = 0,02$).

Из факторов, характеризующих применявшееся лечение, факт использования неоадьювантной химиотерапии и вид интраперитонеальной химиотерапии (ГИХ или РПИХ) не имели статистически значимого влияния на выживаемость. В то же время между полнотой иссечения опухолевых очагов и риском смерти имела место тесная взаимосвязь ($p < 0,001$); кроме того, значимыми прогностическими факторами риска смерти были медицинский центр, в котором выполнено вмешательство ($p < 0,001$), и применение адьювантной химиотерапии ($p = 0,04$). Влияние параметров интраперитонеальной химиотерапии (таких, как концентрация препаратов, температура, продолжительность) не поддается анализу из-за значительных различий между методиками этой процедуры в разных центрах.

Чтобы выделить наиболее тесно связанные с общей выживаемостью клинические и лечебные факторы, выполнен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса (табл. 3). В результате обнаружено четыре независимых прогностических фактора риска смер-

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа общей выживаемости пациентов с раком толстой кишки и карциноматозом брюшины после циторедуктивной резекции опухоли в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией

Фактор	Показатели выживаемости			p, лог-ранговый критерий
	Медиана продолжительности жизни, мес.	3-летняя выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %	
Пол				0,37
Мужчины	30	39	26	
Женщины	30	42	27	
Предоперационная системная химиотерапия				0,85
Да	30	40,5	27	
Нет	30	42	26	
Полнота резекции, баллы				0,002
0–1	33	45	30	
2–3	16	0	0	
Одновременное удаление метастазов в печени				0,15
Да	23	34	21	
Нет	31	42	27	
Клинический опыт медицинского центра				0,001
Большой	31	44	29	
Небольшой	26	23	18	
Возраст, годы				0,07
≤ 60	31	43	28	
> 60	28	34	20	
PCI, баллы				< 0,0001 ^a
1–6	40	55	44	
7–12	29	39	22	
13–19	25	40	29	
> 19	18	18,5	7	
Диаметр остаточных опухолевых очагов, мм				< 0,0001 ^a
0	33	45	29	
< 2,5	20	21	14	
≥ 2,5	7	8,5	0	
Тип интраперитонеальной химиотерапии				0,965
РПИХ	32	45	30	
ГИХ	31	40	25,5	
Метастазы в лимфоузлы				0,02 ^a
Отсутствуют	32	46	30	
Имеются	24	36,5	22,5	
Интраперитонеальное использование оксалиплатина				0,02
Да	32	43	27	
Нет	25	38	23	
Дополнительная системная химиотерапия				0,04 ^a
Да	31	43	31	
Нет	27	40	23	
Степень дифференцировки опухоли				1,0
Высокая	32	42	28	
Средняя	30	44	26	
Низкая	26	36	23	

^a При многофакторном анализе данный показатель тоже был значимым.

ти: PCI, характеризующий распространенность карциноматоза брюшины (рис. 2), полнота иссечения опухолевых очагов (рис. 3), наличие метастазов в лимфоузлы и применение адьювантной химиотерапии.

При многофакторном анализе безрецидивной выживаемости выделено пять факторов: PCI (отношение рисков [ОР] 1,057; $p < 0,0001$), полнота резекции опухолевых очагов (ОР 0,446; $p = 0,05$), клинический опыт медицинского центра (ОР 2,389; $p = 0,0003$), наличие метастазов в лимфоузлы (ОР 1,390; $p = 0,03$) и применение адьювантной хи-

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа влияния различных прогностических факторов на общую выживаемость 523 пациентов после циторедуктивной резекции опухоли в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией			
Фактор	Результат многофакторного анализа		
	<i>p</i>	ОР	95% ДИ
PCI ^a	< 0,001	1,052	1,029–1,076
Полнота резекции ^b	0,07	1,398	0,970–2,014
Наличие метастазов в лимфоузлы ^c	0,02	1,534	1,058–2,224
Дополнительная химиотерапия ^c	0,002	0,578	0,407–0,820

^a Каждый дополнительный балл PCI увеличивал риск смерти на 5,2%.
^b Полноту резекции опухоли оценивали по 3-балльной шкале. Каждый дополнительный балл увеличивал риск смерти на 39%.
^c В зависимости от этого фактора выделено две подгруппы пациентов, у которых применяли и не применяли дополнительную химиотерапию.

миотерапии (ОР 0,682; $p = 0,009$). Таким образом, помимо четырех факторов, которые коррелировали с общей выживаемостью пациентов, безрецидивная выживаемость зависела от клинического опыта медицинского центра, в котором выполнено вмешательство.

Отдельно нами проанализированы прогностические факторы риска смерти 416 пациентов, которым выполнена полная резекция опухолевых очагов (размер остаточной опухоли оценен в 0 баллов). Многофакторный анализ выявил пять таких факторов: распространенность карциноматоза брюшины (ОР 1,054; $p < 0,0001$), наличие метастазов в печень (ОР 1,623; $p = 0,01$), клинический опыт медицинского центра (ОР 1,841; $p = 0,01$), наличие метастазов в лимфоузлы (ОР 1,44; $p = 0,07$) и применение адьювантной химиотерапии (ОР 0,719; $p = 0,03$). Таким образом, выживаемость пациентов этой категории зависела и от наличия метастазов в печень.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном ретроспективном многоцентровом исследовании эффективности циторедуктивной операции в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией у 523 пациентов с раком толстой кишки, осложненным карциноматозом брюшины, 5-летняя выживаемость составила 27%. В случаях полной циторедукции этот показатель достиг 30%.⁶ Учитывая тот факт, что среди участвовавших в исследовании медицинских центров многие не имели достаточного опыта подобных вмешательств, можно заключить, что эти показатели могли бы быть значительно лучше. Настоящее исследование превосходит все аналогичные по количеству проанализированных случаев лечения рака толстой кишки, осложненного карциноматозом брюшины, путем циторедуктивной резекции опухолевых очагов в сочетании с интраперитонеальной химиотерапией. Полученные в нем при участии 25 медицин-

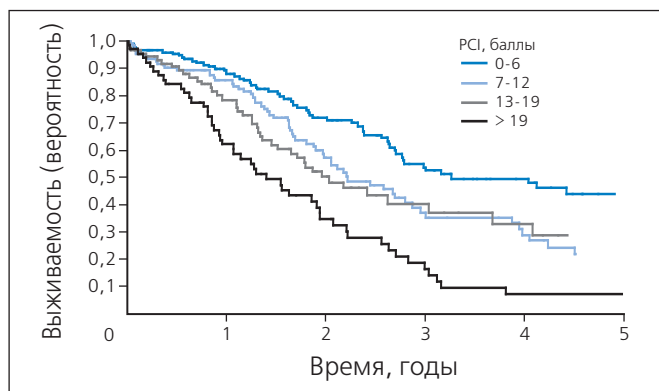


Рис. 2. Влияние распространенности карциноматоза брюшины (PCI; $p < 0,001$) на общую выживаемость

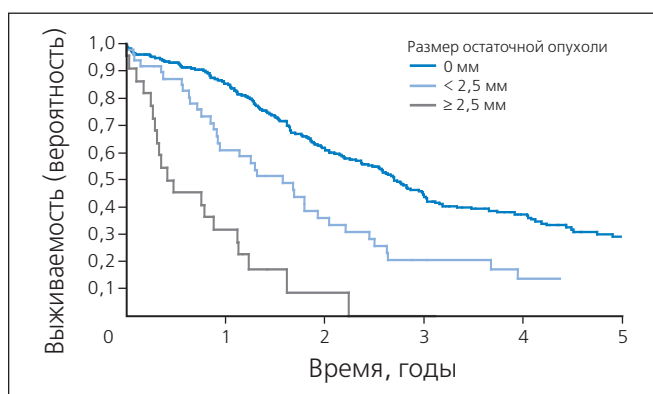


Рис. 3. Влияние полноты резекции опухоли на общую выживаемость ($p < 0,001$)

ских центров франкоговорящих стран результаты подтверждают значительную часть данных опубликованного в 2004 г. Glehen et al. международного ретроспективного исследования, в котором проанализировано 506 наблюдений, сделанных в 28 медицинских центрах.⁷ Настоящий анализ включал приблизительно $1/4$ пациентов, участвовавших в более раннем исследовании. Полученные в этих двух исследованиях показатели послеоперационной летальности (3 и 4% в данном и в раннем исследованиях соответственно) и частоты послеоперационных осложнений (23 и 31% соответственно) невысоки, таким образом, этот аргумент против предложенного комбинированного вмешательства более не имеет под собой оснований. В исследовании, выполненном Glehen et al., также отмечена тесная взаимосвязь между продолжительностью жизни пациентов и полнотой резекции опухолевых очагов: в случае отсутствия остаточных очагов 5-летняя выживаемость достигла 53%, в то время как в общей группе пациентов этот показатель составлял 19%.⁷ В нашем исследовании 5-летняя выживаемость пациентов, которым выполнена полная циторедукция, составила 79%, а в общей группе пациентов — 30%. При этом медианы продолжительности жизни после комбинированного вмешательства в случае отсутствия остаточных опухолевых очагов в исследовании, выполненном нами и Glehen et al., сходные (32,4 и 33 мес. соответственно), что весьма обнадеживает. Данные медицинских центров с высококвалифицированным персоналом указывают на то, что со временем будут достигнуты еще более высокие результаты лечения: da Silva и Sugarbaker сообщают о 32% общей 5-летней выживаемости среди 100 пациентов, которым выполнена полная циторедукция;⁸ Verwaal et al. — о 43% 5-летней выживаемости среди 59 подобных пациентов;⁹ Elias et al. — о 48% 5-летней выживаемости среди 30 подобных пациентов.¹⁰ В 2009 г. уже нельзя не признать, что ключевым условием успеха комбинированного вмешательства служит полнота циторедукции — прогностическая значимость этого фактора четко установлена, кроме того, он является условием назначения любого вида интраперитонеальной химиотерапии.

Основной аргумент противников этого вида терапии заключается в том, что он применяется только у узкой категории пациентов. По их мнению, у этих пациентов системная химиотерапия была бы не менее эффективной. В этой связи представляют интерес результаты недавнего исследования, посвященного сравнению эффективности полной циторедуктивной резекции опухолевых очагов в сочетании с ГИХ и системной химиотерапии у пациентов с резектабельным карциноматозом брюшины. В нем медиана продолжительности жизни после комбинированного лечения составила 60 мес., в то время как после системной химиотерапии — всего 25 мес., что свидетельствует как минимум о благопри-

ятном влиянии циторедуктивного вмешательства при данной патологии.¹¹

В настоящем исследовании получены также и другие важные сведения. Во-первых, летальность в послеоперационный период и частота осложнений данного комбинированного вмешательства были невысокими (3 и 31 % соответственно), таким образом, этот аргумент против него более не имеет под собой оснований. Клинический опыт медицинского центра служит надежным прогностическим фактором исхода лечения. Процедура максимально возможного удаления опухолевых очагов продолжительна, сложна, сопряжена с осложнениями и требует определенных навыков. Как известно, с накоплением опыта таких процедур их эффективность значительно возрастает, это не то вмешательство, которое может выполняться хирургом без опыта подобных операций.^{12,13} Как и для других сложных операций, для рассматриваемой комбинированной процедуры показано, что сопряженные с нею летальность и частота осложнений в определенном медицинском центре снижаются с увеличением количества уже прооперированных в нем пациентов (данные не приводятся).¹⁴ Представляется, что при лечении карциноматоза брюшины квалификация и опыт хирургов имеют особо важное значение.

Во-вторых, установлена тесная взаимосвязь между PCI (характеризующим распространенность карциноматоза брюшины) и полнотой резекции опухолевых очагов, а значит, послеоперационной летальностью и частотой послеоперационных осложнений. 5-летняя выживаемость пациентов с PCI > 20 баллов составляла менее 10 %, таким образом, большую распространенность ракового поражения брюшины следует признать относительным противопоказанием к предложенному комбинированному лечению. По нашему мнению, PCI > 20 баллов в сочетании с другими неблагоприятными прогностическими факторами, такими как наличие метастазов в лимфоузлы, плохое общее состояние либо прогрессирование заболевания на фоне предыдущей химиотерапии, служит абсолютным противопоказанием к комбинированному вмешательству.

В-третьих, удаление метастазов в печени в ходе циторедуктивной операции в целом не имело значимого влияния на результаты лечения. Однако, согласно результатам многофакторного анализа, оно имело отрицательное влияние на безрецидивную выживаемость лиц, которым выполнено полное иссечение опухолевых очагов. Таким образом, пациенты должны быть обследованы на предмет метастазов в печень до назначения комбинированного вмешательства. Наличие метастазов в печень в сочетании с высоким PCI служит относительным противопоказанием к такому вмешательству.

В-четвертых, вопреки ожиданиям, статистически значимые различия между показателями выживаемости пациентов, получавших ГИХ и РПИХ, отсутствовали. Большинство имеющихся научных данных указывает на преимущество ГИХ перед РПИХ, однако они еще не подтверждены в клинических исследованиях.¹⁵⁻¹⁹ В нашем исследовании частота послеоперационных осложнений была ниже при использовании РПИХ ($p = 0,03$). Требуется дополнительное рандомизированное исследование, в котором бы сравнили эти два метода химиотерапии по таким критериям, как переносимость, влияние на выживаемость и качество жизни пациентов, и связанными с ними экономическими затратами. Однако еще более важной и срочной задачей представляется подтверждение положительного влияния ГИХ и/или РПИХ на выживаемость пациентов после полной циторедуктивной резекции опухолевых очагов и их способности подавлять остаточные, визуально не определяемые очаги. Этому посвящено рандомизированное исследование, которое сейчас проводится во Франции

(Prodige 7 of Federation Francophone de Cancerologie Digestive и Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer groups); в нем будет оценена эффективность дополнительного применения ГИХ после полного хирургического иссечения очагов карциноматоза брюшины.

В-пятых, методика ГИХ не стандартизована, в разных медицинских центрах используются разные ее варианты. В связи с этим данный режим химиотерапии подвергается постоянной критике. В настоящем многоцентровом исследовании, по результатам однофакторного анализа, оксалиплатин эффективнее митомицина в отношении улучшения выживаемости пациентов, а среди различных температурных режимов наиболее благоприятна в отношении снижения риска смерти температура выше 42 °C (но в то же время она повышала частоту послеоперационных осложнений), однако интерпретация этих наблюдений затруднена. Не вызывает сомнений, что методика ГИХ должна быть стандартизована и унифицирована.

В-шестых, необходимо принимать во внимание, что успех предложенного комбинированного вмешательства зависит от распространенности карциноматоза брюшины и качества хирургической резекции, а значит, находится всецело в руках хирурга. Его опыт и настойчивость в течение этой продолжительной процедуры — определяющие факторы эффективности лечения. В этом и других исследованиях адъювантная химиотерапия улучшала выживаемость пациентов после комбинированного вмешательства,⁷ следовательно, она должна назначаться во всех случаях его проведения.

Наконец, необходимо обратить внимание на четыре выявленных при многофакторном анализе фактора, влиявших на безрецидивную выживаемость пациентов после полной циторедуктивной резекции опухолевых очагов, поскольку они указывают на пути усовершенствования критериев отбора пациентов для данного вмешательства. Эти факторы следующие: распространенность карциноматоза брюшины, наличие метастазов в печень (вследствие чего при оценке противопоказаний к полной циторедуктивной резекции в сочетании с ГИХ должен использоваться валидированный индекс, учитывающий PCI и наличие метастазов в печень), клинический опыт медицинского центра (предложенное комбинированное лечение должно практиковаться лишь в нескольких аккредитованных центрах) и применение адъювантной системной химиотерапии (которая существенно улучшала результаты лечения).

В заключение следует отметить, что, учитывая полученные в данном многоцентровом исследовании показатели выживаемости, представленное комбинированное вмешательство признано «золотым стандартом» лечения карциноматоза брюшины (при отсутствии противопоказаний). Анализ прогностических факторов исхода лечения позволил выделить противопоказания к данному вмешательству. В будущем усовершенствование критериев отбора пациентов, накопление опыта подобных вмешательств и внедрение новых химиотерапевтических средств приведут к быстрому росту эффективности предложенного метода лечения.

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 соответ-

ствующих 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:** Pierre Dube, Roche (C), AstraZeneca (C), Novartis (C), sanofi-aventis (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Pierre Dube, Novartis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие вознаграждения:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Dominique Elias, Francois Gilly, Olivier Glehen

Административная поддержка: Dominique Elias, Olivier Glehen

Предоставление материалов исследования или больных: Dominique Elias, Francois Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansvelt, Gerard Lorimier, Pierre Dube, Olivier Glehen

Сбор и обработка данных: Florent Boutitie

Анализ и интерпретация данных: Dominique Elias, Olivier Glehen

Подготовка рукописи: Dominique Elias, Olivier Glehen

Окончательное одобрение рукописи: Dominique Elias, Francois Gilly, Florent Boutitie, Francois Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansvelt, Gerard Lorimier, Pierre Dube, Olivier Glehen

ЛИТЕРАТУРА

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al: Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancy: A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63:364-367, 1989
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88:358-363, 2000
3. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al: Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 89:1545-1550, 2002
4. Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 82:359-374, 1996
5. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al: Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 92:71-76, 2001
6. Elias D, Gilly F-N, Glehen O: Carcinomes Peritoneales D'Origine Digestive et Primitive: Rapport du 110^{ème} Congrès de l'Association Française de Chirurgie. Monographie de l'Association Française de Chirurgie [French]. Arnette edition, Rueil-Malmaison, France, 2008
7. Glehen OKF, Sugarbaker PH, Elias D, et al: Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management

of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 22:3284-3292, 2004

8. da Silva RG, Sugarbaker PH: Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 203:878-886, 2006

9. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, et al: Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 12:65-71, 2005

10. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, et al: Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 30:1200-1204, 2006

11. Elias D, Lefevre J, Chevalier J, et al: Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27:681-685, 2009

12. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA: Learning curve of combined mortality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 94:1408-1414, 2007

13. Levine EA, Stewart JH, Russel G, et al: Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 204:943-953, 2007; discussion 953-955

14. Bilimoria KY, Bentren DJ, Fienglass JM, et al: Directing surgical quality improvement initia-

tives: Comparison of perioperative mortality and long-term survival for cancer surgery. *J Clin Oncol* 26:4626-4633, 2008

15. Murakami A, Koga S, Maeta M: Thermochemosensitivity: Augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancer, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology* 45:236-241, 1988

16. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al: Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 34:148-154, 1998

17. Hettinga JV, Konings AW, Kapringa HH: Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia: A review. *Int J Hyperthermia* 13:439-457, 1997

18. Rietbroek RC, van de Vaart PJ, Haveman J, et al: Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 123:6-12, 1997

19. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al: Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res* 44:1840-1842, 1984

При раке толстой кишки тотальное иссечение брыжейки ободочной кишки с перевязкой центральных сосудов более адекватно, чем стандартные операции

Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, Philip Quirke

Pathology & Tumour Biology, Leeds Institute of Molecular Medicine, St James's University Hospital, University of Leeds; John Goligher Colorectal Unit, Leeds General Infirmary, Leeds, United Kingdom; and the Department of Surgery, University Hospital of Erlangen, Erlangen, Germany.

Получено 2 июня 2009 г.; одобрено 4 сентября 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 30 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантами от Yorkshire Cancer Research, Харрогит, Великобритания (N.P.W., P.Q.) и грантом от Experimental Cancer Medicine Centre Initiative, Великобритания (P.Q.).

Частично доложено на летней встрече Pathological Society of Great Britain and Ireland 2009 30 июня — 3 июля 2009 г. (Кардифф, Великобритания).

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Nicholas West, MBChB, Pathology & Tumour Biology, Leeds Institute of Molecular Medicine, Level 4, Wellcome Trust Brenner Building, St James's University Hospital, Beckett St, Leeds, LS9 7TF, United Kingdom; e-mail: n.p.west@leeds.ac.uk.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2802-272/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448

РЕФЕРАТ

Цель

При раке толстой кишки исход заболевания коррелирует с уровнем резекции, хотя оптимальный объем резекции брыжейки до сих пор не определен. Хирурги в Эрлангене (Германия) в качестве стандартного метода применяют тотальное иссечение брыжейки ободочной кишки (ТИБОК) с перевязкой центральных сосудов (ПЦС). По их данным, 5-летняя выживаемость превышает 89%. Цель нашего исследования — более подробно изучить значение ТИБОК с ПЦС в хирургии рака толстой кишки по сравнению со стандартными операциями.

Характеристика больных и методы исследования

Собраны фотографии 49 операционных препаратов, полученных в ходе ТИБОК с ПЦС в Эрлангене, и фотографии 40 препаратов из Лидса (Великобритания), полученных в результате стандартных операций при первичной аденокарциноме толстой кишки. Точная морфометрия и классификация по уровню резекции выполнены до сравнения по гистологическим критериям.

Результаты

При ТИБОК с ПЦС объем удаляемых тканей больше, чем при стандартной резекции. Это обусловлено расстоянием от опухоли до места высокой перевязки сосудов (медиана 131 vs 90 мм соответственно; $p < 0,0001$), длиной резецированного участка толстой кишки (медиана 314 vs 206 мм; $p < 0,0001$), длиной удаленной части подвздошной кишки (медиана 83 vs 63 мм; $p = 0,003$), площадью брыжейки (19 657 vs 11 829 мм²; $p < 0,0001$). Кроме того, ТИБОК с ПЦС связана с более высокой резекцией брыжейки ободочной кишки (92 vs 40%; $p < 0,0001$) и большим числом удаляемых лимфоузлов (медиана 30 vs 18; $p < 0,0001$).

Заключение

Хирурги в Эрлангене при ТИБОК с ПЦС удаляют большую часть брыжейки ободочной кишки и чаще проводят резекцию на уровне брыжейки по сравнению со стандартной резекцией. Это, в сочетании с большим числом удаляемых лимфоузлов, может отчасти объяснять высокую 5-летнюю выживаемость больных из Эрлангена.

J Clin Oncol 28:272-278. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Применение тотальной мезоректальной экцизии (ТМЭ) в хирургическом лечении рака прямой кишки привело к значительному улучшению прогноза,¹⁻³ в результате чего в некоторых странах выживаемость при этой опухоли превысила таковую при раке толстой кишки.^{4,5} Применение ТМЭ основывается на том, что иссечение на мезоректальном уровне приводит к получению неповрежденного, ограниченного фасцией препарата, содержащего все кровеносные и лимфатические сосуды, а также лимфоузлы, в которые могла диссеминировать опухоль,^{6,7} снижает риск попадания опухолевых клеток в периферический край резекции. Результирующий уровень резекции оценивается патоморфологом и, как

показано, напрямую связан с частотой местного рецидивирования.^{8,9}

В Великобритании ежегодно выявляется примерно 36 700 случаев колоректального рака,¹⁰ в США — 147 000,¹¹ из которых рак толстой кишки составляет примерно $\frac{2}{3}$. Брыжейка толстой кишки, или мезоколон, содержит кровеносные и лимфатические сосуды, дренирующие толстую кишку, и поэтому ее адекватное удаление имеет те же преимущества, что и ТМЭ при раке прямой кишки. Так же как и в прямой, в толстой кишке имеются слои с различным эмбриологическим происхождением.¹² Ранее мы продемонстрировали, что тщательная резекция на уровне брыжейки ободочной кишки (без нарушения целостности брыжейки) увеличивала общую 5-летнюю выживаемость на 15% по сравнению со

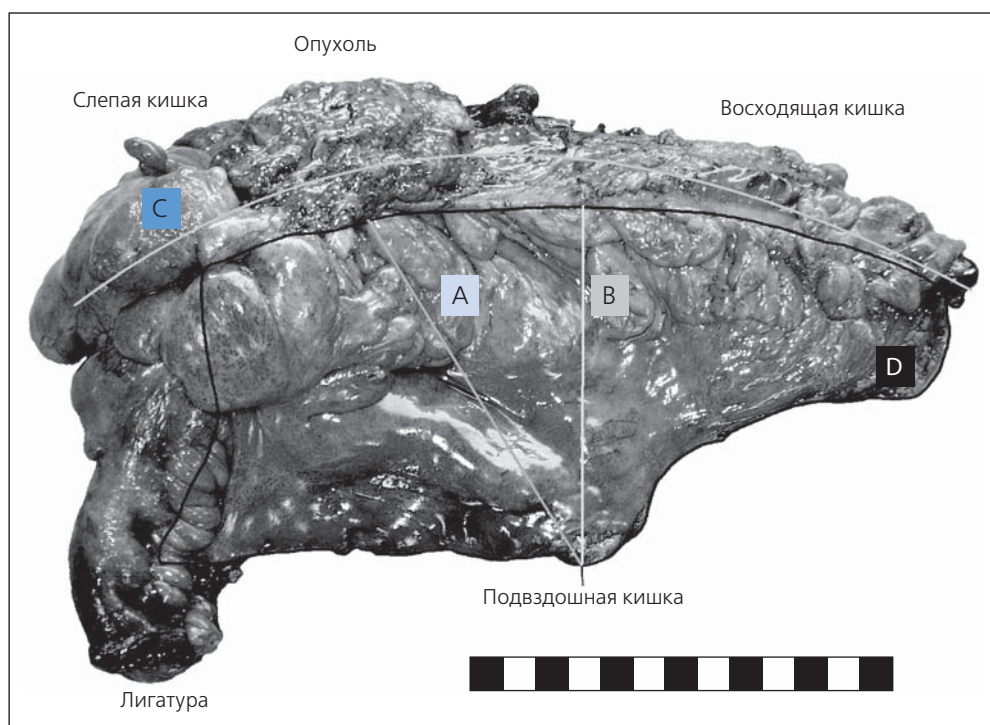


Рис. 1. Метод морфометрического подсчета, в т. ч. (А) расстояния от опухоли до места перевязки сосудов, (В) от ближайшей стенки кишки до места перевязки сосудов, (С) длины толстой кишки и (D) площади брыжейки

случаями, при которых дефект брыжейки достигал мышечной оболочки.¹³

Другие преимущества тотального иссечения брыжейки ободочной кишки (ТИБОК) с перевязкой центральных сосудов (ПЦС) в настоящее время неизвестны. Эта операция более радикальна, т. к. предполагает удаление всей брыжейки ободочной кишки и всех путей метастазирования опухоли путем аккуратного иссечения по границе эмбриологических слоев и пересечения питающих сосудов у места их отхождения.¹² При правосторонних опухолях подвздошно-ободочные сосуды лигируются у места их отхождения от верхних брыжеечных артерий и вен. У некоторых больных имеется правая ободочная артерия, которую также лигируют у основания. При левосторонних опухолях лигируется основание нижней брыжеечной артерии. Хирурги в Эрлангене (Германия) используют такую технику операции как стандартную; при этом 5-летняя выживаемость достигает 89%.¹²

Нашей целью было дальнейшее исследование значения ТИБОК с ПЦС в лечении рака толстой кишки путем сравнения серии препаратов из Эрлангена с препаратами, полученными при стандартной резекции в Лидсе (Великобритания). Число удаленных лимфоузлов, морфометрию тканей и определение уровня резекции использовали для выявления различий в хирургической технике и для возможного объяснения различного уровня выживаемости.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные из Эрлангена

Проспективно оценена серия из 49 последовательных открытых резекций при подозрении на аденокарциному толстой кишки, выполненная 9 хирургами с 25 апреля 2007 г. по 29 октября 2008 г. в университетской клинике Эрлангена. ТИБОК с ПЦС выполнена всем ранее упомянутым пациентам, что описано ранее.¹² Нефиксированные препараты сразу после удаления фотографировались хирургической бригадой.

Больные из Лидса

В патологоанатомическом отделении больницы Лидса (Великобритания) со 2 апреля 2008 г. по 15 декабря 2008 г. проспективно оценена и сфотографирована серия из 25 нефиксированных препаратов, полученных в ходе резекций по поводу аденокарциномы тол-

стой кишки. Кроме того, ретроспективно оценены фотографии еще 15 нефиксированных препаратов из архива отделения, полученных с 21 мая 1999 г. по 12 сентября 2003 г. Все эти препараты не относились к какой-либо серии, т. к. рутинного фотографирования свежих препаратов не проводилось. Все первичные резекции выполнялись открытым способом или лапароскопически 10 хирургами (медиана по 3,5 операции на хирурга, межквартильный размах [МКР] 3–6,5). Никто из хирургов не использовал ТИБОК с ПЦС. Для обеспечения сравнимости наблюдений 3 пациентов из Лидса исключили из анализа по числу удаленных лимфоузлов, стороне резекции, длине удаленного участка толстой кишки, площади брыжейки (две субтотальных колэктомии и одна небольшая клиновидная резекция).

Демографические и патоморфологические данные

Демографические и патоморфологические данные получены из двух источников: историй болезни и патоморфологических заключений. Патоморфологи изучали операционные препараты как обычно, т. к. не были оповещены о проводящемся исследовании. Лимфоузлы оценивались местным патоморфологом без дополнительных методов выявления лимфоузлов или техники удаления жировой ткани.

Определение уровня резекции

Уровень резекции оценивали по фотографиям два независимых эксперта (N.P.W., P.Q.) с помощью ранее описанного метода.¹³ Препараты разделяли по уровню резекции брыжейки: уровень мышечной оболочки, интрабрыжеечный уровень и брыжеечный уровень. В препаратах, полученных при правых гемиколэктомиях, часто встречалось тонкое полупрозрачное перитонеальное «окно» в правой части брыжейки ободочной кишки, представлявшее собой два слоя брюшины без подлежащей жировой ткани. При изолированном разрыве этого «окна» уровень резекции также относили к брыжеечному. Любые различия в оценке уровня обсуждали, пока не достигалось согласие.

Морфометрия тканей

Все использованные фотографии представляли собой цветные цифровые изображения с высоким разрешением. На них была отображена передняя и задняя поверхность нефиксированных и не вскрытых препаратов, расположенных вдоль измерительной шкалы. Во всех случаях брыжейка лежала на плоской поверхности и не была растянута, а область опухоли и зону высокой перевязки сосудов можно было идентифицировать. Расстояние от опухоли и ближайшей стенки кишки до зоны высокой перевязки сосудов, длину удаленных участков толстой и тонкой кишки, площадь резецированной брыжейки аккуратно измеряли (рис. 1) с помощью анализатора изображений CellD (Olympus, Токио, Япония).

Таблица 1. Клинические и морфологические данные из Лидса и Эрлангена

Показатель	Эрланген		Лидс		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол					
Мужчины	24	49	19	48	0,890
Женщины	25	51	21	53	
Размер первичной опухоли					
T0	2	4	0	0	0,565
T1	2	4	1	3	
T2	3	6	7	18	
T3	34	69	21	53	
T4	8	16	11	28	
Поражение лимфоузлов					
N0	29	59	20	50	0,464
N1	10	20	11	28	
N2	10	20	9	23	
Наличие отдаленных метастазов					
M0	38	78	39	98	0,006
M1	11	22	1	3	
Экстрамулярная сосудистая инвазия					
Нет	45	92	27	68	0,004
Есть	4	8	13	33	
Общее состояние по шкале ВОЗ, баллы					
1	0	0	2	5	< 0,0001
2	26	55	35	88	
3	21	45	3	8	
НД	2				
Состояние края резекции					
R0	43	94	34	85	0,221
R1	2	4	6	15	
R2	1	2	0	0	
НД	3		0		
Сторона резекции					
Правая	30	61	16	40	0,026
Левая	19	39	21	53	
Другая	0	0	3	8	

ПРИМЕЧАНИЯ. Приводится как число, так и проценты. Проценты округлены до ближайшего целого числа.
Сокращения: НД — нет данных.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью SPSS, версия 15.0 (SPSS Institute, США). Сравнения по клиническим и морфологическим параметрам проводили с помощью точного критерия Фишера, *U*-критерия Манна—Уитни или критерия Краскала—Уоллиса. Корреляционный анализ выполняли по всем параметрам, которые находились в пределах трех стандартных отклонений от среднего, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Этические вопросы

Личного согласия пациентов на проведение данного исследования не требовалось. Этическое разрешение дано Northern and Yorkshire Research Ethics Committee, Jarrow, Великобритания (индивидуальный номер 07/MRE03/24).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

Клинические и морфологические данные представлены в табл. 1, информация по лимфоузлам — в табл. 2. Существенных различий по гистологическим стадиям между группами не выявлено. Больные из Лидса были старше (медиана возраста 66 лет, МКР 67–80 лет) по сравнению с пациентами Эрлангена (медиана возраста 68 лет, МКР 60–79 лет), но различие было статистически незначимым ($p = 0,052$). Статистически значимо большее число лимфоузлов выявлено в препаратах из Эрлангена по сравнению с препаратами из Лидса (см. табл. 2) как при правосторонней (медиана 32 vs 23 соответственно; $p = 0,004$), так и левосторонней ре-

зекции (медиана 29 vs 14; $p < 0,0001$). В Лидсе при правосторонних резекциях удаляли статистически значимо большее число лимфоузлов по сравнению с левосторонними ($p = 0,0009$), в то время как в Эрлангене существенных различий не выявлено ($p = 0,97$).

Уровень резекции

Отмечена умеренная корреляция между оценками двух экспертов — совпадение в 78 % случаев ($\kappa = 0,425$; 95%-й доверительный интервал 0,204–0,647). Значительно большее число иссечений на уровне брыжейки выполнено в Эрлангене по сравнению с Лидсом, существенных различий между ретроспективными и проспективными данными в Лидсе не получено (рис. 2). Имелась тенденция к более правильному выбору уровня при левосторонних резекциях, но она была статистически незначимой как в Лидсе ($p = 0,323$), так и в Эрлангене ($p = 0,100$).

Морфометрия тканей

Хирурги Эрлангена удаляли значительно больший объем тканей по сравнению с хирургами Лидса у всех больных (рис. 3), что не зависело от стороны резекции (табл. 3). При левосторонних резекциях по сравнению с правосторонними удалялись участки брюшины большей площади как в Эрлангене ($p = 0,011$), так и в Лидсе ($p = 0,047$). Кроме того, в Лидсе при левосторонней резекции расстояние между опухолью и местом высокой перевязки сосудов ($p = 0,020$), между местом высокой перевязки сосудов и ближайшей

Таблица 2. Данные по лимфоузлам больных из Лидса и Эрлангена			
Параметр	Эрланген	Лидс	<i>p</i>
Медиана числа удаленных лимфоузлов	30	18	< 0,0001
МКР	23–39	12–24	
«Позитивные» лимфоузлы			
Все пациенты			
Медиана	0	1	0,241
МКР	0–2	0–3	
Пациенты с N1–N2			
Медиана	4	3	0,923
МКР	1–6	1–6	
«Негативные» лимфоузлы			
Все пациенты			
Медиана	28	16	< 0,0001
МКР	21–38	10–22	
Пациенты с N1–N2			
Медиана	26	12	< 0,0001
МКР	18–33	5–17	
Соотношение лимфоузлов			
Все пациенты			
Медиана	0	3	0,110
МКР	0–6	0–29	
Пациенты с N1–N2			
Медиана	10	27	0,019
МКР	4–24	8–53	

ПРИМЕЧАНИЕ. «Позитивные» лимфоузлы — те, которые содержат опухолевые клетки; «негативные» лимфоузлы — не содержащие таких клеток. Соотношение лимфоузлов — доля лимфоузлов с метастазами.

стенкой кишки ($p = 0,044$) было больше, чем при правосторонней резекции, а в Эрлангене отмечена бóльшая длина удаленного участка толстой кишки при левосторонней резекции по сравнению с правосторонней ($p < 0,0001$).

У всех больных отмечена значимая корреляция между числом удаленных лимфоузлов и расстоянием от опухоли до места высокой перевязки сосудов ($r = 0,305$; $p = 0,006$), расстоянием от места высокой перевязки сосудов до ближайшей стенки кишки ($r = 0,241$; $p = 0,033$), длиной удаленного участка толстой кишки ($r = 0,307$; $p = 0,006$), а также площадью брыжейки ($r = 0,374$; $p = 0,001$).

В Лидсе при резекции на уровне мышечной оболочки по сравнению с резекцией на уровне брыжейки удаляли меньший объем тканей, хотя различия были статистически незначимы: расстояние от опухоли до места перевязки сосудов (медиана 77 vs 87 мм; $p = 0,850$), расстояние от ближайшей стенки кишки до места высокой перевязки сосудов (медиана 78 vs 79 мм; $p = 0,777$), длина удаленного участка толстой кишки (медиана 171 vs 249 мм; $p = 0,299$) и площадь брыжейки (медиана 6731 vs 13 166 мм²; $p = 0,186$).

Ясно, что в проспективно отобранных случаях из Лидса удаляли больший объем тканей по сравнению с ретроспективными случаями, хотя различия были статистически незначимыми: расстояние от опухоли до места высокой перевязки сосудов (медиана 95 vs 81 мм; $p = 0,303$), расстояние от ближайшей стенки кишки до места высокой перевязки сосудов (медиана 86 vs 73 мм, $p = 0,252$), длина удаленного участка толстой кишки (медиана 209 vs 200 мм; $p = 0,567$), а также площадь брыжейки (медиана 13 095 vs 11 013 мм²; $p = 0,690$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При раке прямой кишки четко определены оптимальная техника оперативного вмешательства, меры по профилактике попадания опухолевых клеток в периферический край резекции и влияние уровня резекции. При раке толстой кишки аналогичные данные признаются не всеми. Ранее мы показали, что удаление не вовлеченной в процесс брыжейки ободочной кишки при брыжеечном уровне резекции — более адекватная операция, приводящая к улучшению общей 5-летней выживаемости на 15 % по сравнению с операцией, сопровождающейся большими дефектами мышечной оболочки.¹³ Другие авторы также указывают, что аналогичные радикальные операции по поводу рака толстой кишки дают лучшие результаты.^{14,15} Иссечение на уровне брыжейки формирует неповрежденный блок тканей, ограниченный брюшиной и фасцией и содержащий все возможные пути метастазирования опухоли. Нарушение целостности этого блока в ходе операции может привести к диссеминации опухоли по брюшной полости, особенно у больных с поздними стадиями заболевания. Мы показали, что хирурги Эрлангена чаще выполняли резекции

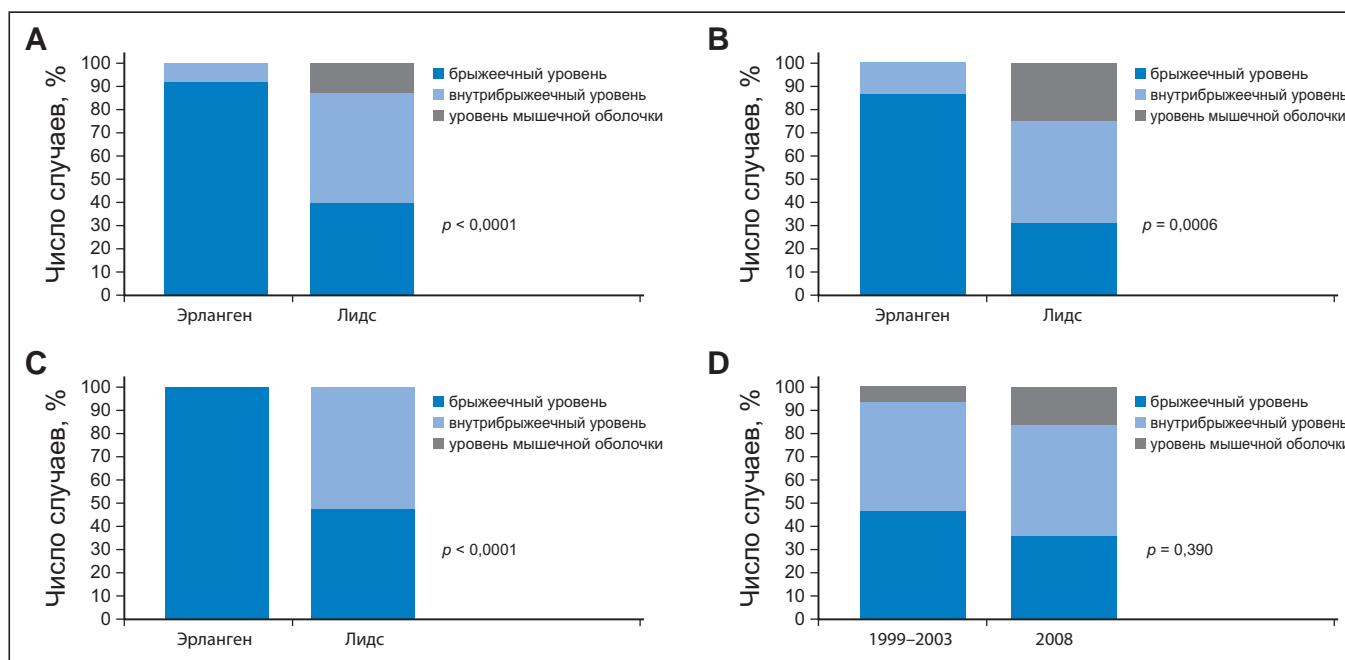


Рис. 2. Процентное распределение уровней вмешательства (брыжеечный, внутрибрыжеечный, мышечной оболочки) в зависимости от учреждения или времени для (А) всех пациентов, (В) правосторонней резекции, (С) левосторонней резекции и (D) пациентов из Лидса, оцененных ретроспективно (1999–2003) и проспективно (2008)

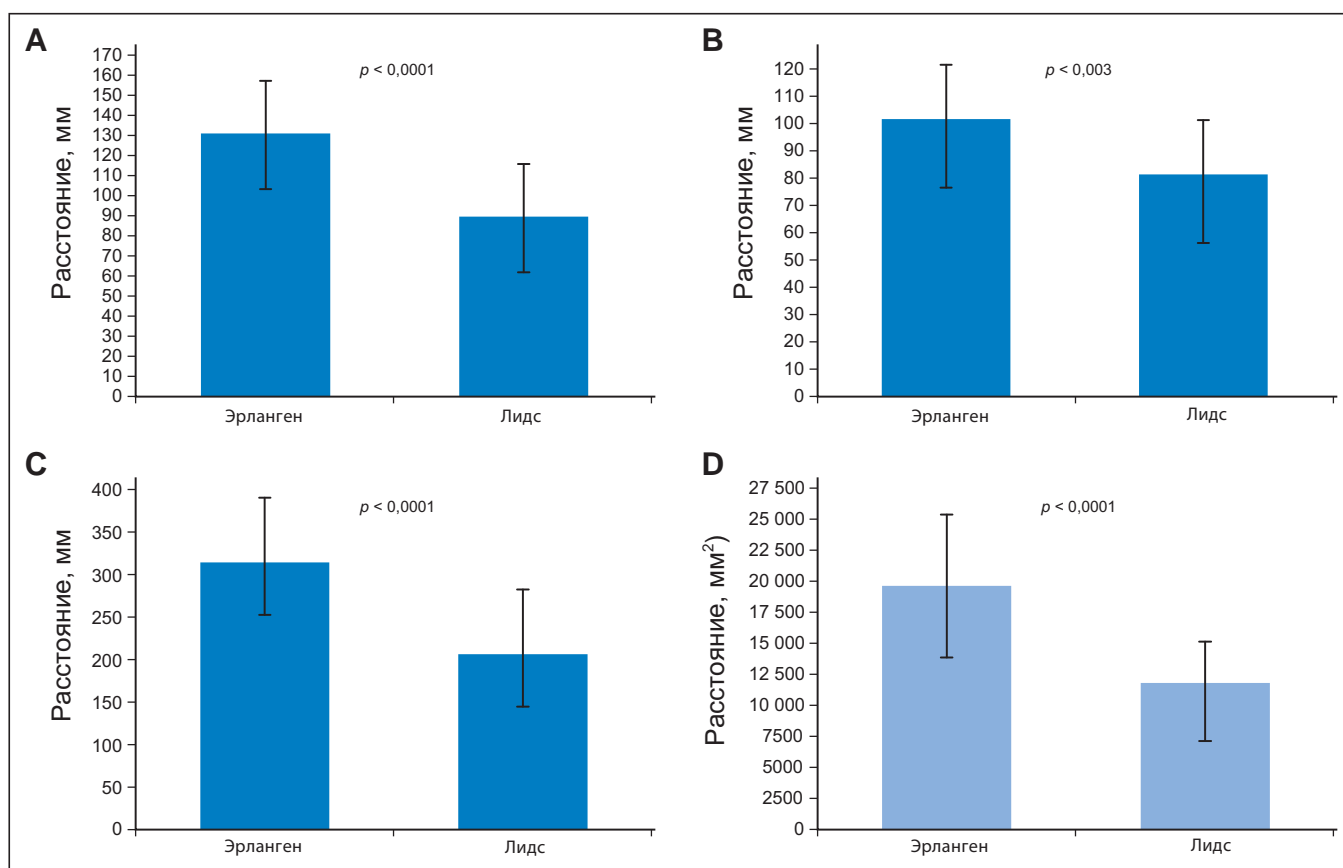


Рис. 3. Медианы результатов морфометрии для пациентов из Эрлангена и Лидса, включая расстояние (A) от опухоли до места высокой перевязки сосудов, (B) от ближайшей стенки кишки до места высокой перевязки сосудов, (C) длину толстой кишки и (D) площадь брыжейки. Вертикальные штрихи обозначают МКР

на уровне брыжейки, чем хирурги Лидса, что отражает более последовательное использование эмбриологических принципов при ТМЭ с ПЦС. Согласие между двумя экспертами по уровню вмешательств в этих сериях достигнуто в 78 % случаев по сравнению с ранее опубликованной величиной в 85 % ($\kappa = 0,76-0,84$), достигнутой с помощью послышных срезов в дополнение к фотографиям препаратов.¹³ Это служит еще одним доказательством того, что определение уровня резекции при раке толстой кишки — достоверный и воспроизводимый метод оценки препаратов, который может использоваться как показатель качества операций.

Хотя преимущества вмешательства на уровне брыжейки кажутся очевидными, оптимальная степень иссечения брыжейки обсуждается уже десятилетиями. Некоторые исследования показали преимущество центральной перевязки,¹⁶⁻¹⁹ в то время как другие не выявили лучших результа-

тов по сравнению со стандартной техникой операции.²⁰⁻²³ Мы считаем, что такое несходство — следствие неодинаковой оценки уровня резекции в этих исследованиях с потерей преимуществ высокой перевязки сосудов при интраоперационном нарушении целостности брыжейки и связанной с этим диссеминации опухоли.

То, что высокая перевязка сосудов — оптимальный метод, обеспечивающий удаление всех пораженных лимфатических сосудов, впервые замечено более 100 лет назад.²⁴ Лимфоузлы в толстой кишке располагаются вдоль артерий, поэтому высокая перевязка сосудов позволяет удалить наиболее проксимальные лимфоузлы, которые могут содержать скрытые метастазы. Этому принципа строго придерживались Epker et al.,¹⁹ которые опубликовали результаты своей работы в 1979 г. По их данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость при III стадии достигает 70 %. Хирурги Эрлангена в течение ряда лет применяют ТМЭ с ПЦС в качестве стандартной техники оперативного вмешательства и сообщают о большей 5-летней выживаемости, чем при стандартных иссечениях на уровне брыжейки, выполненных в Лидсе.^{12,13} Кроме того, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum считает, что удаленные группы лимфоузлов необходимо отмечать в протоколе, а иссечение может считаться полным только при удалении центральных (D3) лимфоузлов.²⁵ Японские хирурги, использующие подобную технику, сообщают о 5-летней выживаемости, превышающей при III стадии заболевания 76 % (K. Sugihara, при личном общении, декабрь 2008 г.), и могут удалять такое же число лимфоузлов, как и в Эрлангене, хотя мы признаем, что несоответствие стадий может вносить путаницу в результаты.²⁶

Мы подтвердили, что при ТМЭ с ПЦС удаляется значительно больший объем тканей по сравнению со стандартной резекцией; оценка проводилась по расстоянию от опу-

Сторона резекции	Эрланген	Лидс	<i>p</i>
Правая			
От опухоли до МПС, мм	128,7	81,4	< 0,0001
От нормальной стенки кишки до МПС, мм	101,6	72,4	0,007
Длина толстой кишки, мм	264,9	183,2	0,002
Длина тонкой кишки, мм	83,3	60,3	0,003
Площадь брыжейки, мм ²	16 769,6	8881,0	< 0,0001
Левая			
От опухоли до МПС, мм	145,0	97,0	0,001
От нормальной стенки кишки до МПС, мм	107,6	85,1	0,044
Длина толстой кишки, мм	392,2	260,3	< 0,0001
Площадь брыжейки, мм ²	24 127,5	13 166,2	< 0,0001

Сокращения: МПС — место перевязки сосудов.

холи до места высокой перевязки сосудов, от ближайшей кишечной стенки до места высокой перевязки сосудов, по длине удаленной части толстой кишки, длине удаленного участка подвздошной кишки (при наличии) и площади брыжейки. Расстояние от опухоли до места высокой перевязки сосудов измеряли также в исследовании Medical Research Council CLASICC (Conventional Versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer),²⁷ в котором 794 пациента были рандомизированы на две группы по способу доступа (открытый vs лапароскопический). 413 пациентам выполнена резекция толстой кишки; при открытой операции медиана расстояния от опухоли до места высокой перевязки сосудов составила 90 мм (МКР 70–110 мм), при лапароскопической — 80 мм (МКР 65–100 мм), а это доказывает, что методика вмешательства в Лидсе (медиана расстояния 90 мм, МКР 67–111 мм) аналогична использованной в национальном исследовании в Великобритании.

Число удаленных лимфоузлов, как показано ранее, зависит как от хирурга, так и от патоморфолога,²⁸ что могло послужить источником систематической ошибки в двуцентровом обсервационном исследовании. Однако медиана числа удаленных лимфоузлов в Лидсе существенно превышает минимальное число по стандартам Великобритании;²⁹ аналогичные результаты получены в отношении экстрамуральной инвазии в сосуды, что тоже можно использовать в качестве косвенного показателя качества работы патоморфолога. Мы считаем, что различия в числе удаленных лимфоузлов по всей выборке и отдельно для право- и левосторонних резекций достаточно велики и отражают увеличение объема резекции как в продольном, так и в центральном направлении. Это подтверждается выраженной корреляцией большей длины и площади препарата с числом лимфоузлов. В частности, при ТМЭ с ПЦС отмечено увеличение числа лимфоузлов без метастазов, которое коррелирует с улучшением выживаемости как при отсутствии метастазов в лимфоузлы,^{30,31} так и при III стадии заболевания.³²

Ожидалось, что при ТМЭ с ПЦС наибольшее преимущество в выживаемости будет достигнуто для III стадии заболевания. Высокая перевязка сосудов может привести к изменению стадии заболевания — с С2 по Дьюксу при стандартной технике операции до С1 по Дьюксу при ПЦС. Уровень резекции также имеет важное значение для больных с III стадией. Ранее в Лидсе нами показано, что при резекции на уровне брыжейки при излечимой III стадии заболевания можно ожидать общей 5-летней выживаемости, равной 58 %, по сравнению с 35 % при резекции на уровне мышечной оболочки.¹³ К сожалению, до операции не представляется возможным точно определить степень вовлечения лимфоузлов при раке толстой кишки с помощью лучевых методов диагностики. Поэтому мы должны стремиться к достижению оптимальной резекции у всех подходящих больных, т. к. около 50 % из них будут иметь III стадию заболевания по результатам высококачественного гистологического исследования. В то время как взаимосвязь между качеством оперативного вмешательства по поводу рака прямой кишки и частотой местных рецидивов установлена, доказательств такой связи при раке толстой кишки нет, за исключением данных исследования Medical Research Council CLASICC.³³ Из-за небольшого объема нашего исследования и проспективного характера сбора данных оценивать частоту локальных рецидивов на данном этапе невозможно и нецелесообразно. При резекции по поводу рака толстой кишки создают две границы — со стороны правой ободочной кишки (забрюшинная граница) и дистальной левой ободочной кишки (периферическая граница на уровне верхнего мезоректума). Мы показали более высокую частоту неполного удаления опухоли при резекции в Лидсе по сравне-

нию с Эрлангеном, но различия не достигали статистически значимой величины (вероятно, из-за относительно небольшого числа случаев). Ранее данные из Лидса позволили предположить, что вовлечение забрюшинного края правой части толстой кишки связано с выраженной стадией развития опухоли и, следовательно, адьювантная лучевая терапия не была столь эффективна, как при раке прямой кишки.³⁴ Влияние местных рецидивов и наличия опухолевых клеток в краях резекции при раке толстой кишки в настоящее время изучается в проспективном исследовании United Kingdom National Cancer Research Institute FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin and Targeted Receptor Pre-Operative Therapy for Colon Cancer I).

Некоторые вопросы применения ТМЭ с ПЦС в хирургии рака толстой кишки остаются без ответа. Использование лапароскопии в колоректальной хирургии продолжает возрастать, и возможность доступа к правильным уровням резекции не в полной мере понятна, хотя некоторые исследования показывают, что это возможно.²⁶ Кроме того, остается неясным, связано ли более радикальное иссечение с большей заболеваемостью и летальностью. К сожалению, вследствие проспективного характера и масштаба настоящего исследования выявить связь этих факторов не представляется возможным. Тем не менее исследования в Эрлангене показали, что послеоперационный период протекал без осложнений у 80 % больных, а летальность в период госпитализации составила около 3 %.¹² Некоторые полагают, что левосторонняя резекция с ПЦС приведет к увеличению частоты осложнений со стороны мочеполовой системы.²⁶ Мы понимаем, что при тяжелых сопутствующих заболеваниях агрессивная тактика лечения не оправдана, а необходимость в обширной операции при поздних стадиях заболевания остается недоказанной.

Мы впервые продемонстрировали, что при ТМЭ с ПЦС удаляется больший объем ткани вокруг опухоли и наиболее вероятно резекция на уровне брыжейки, что приводит к удалению максимального числа лимфоузлов. При небольшом объеме данных невозможно определить абсолютную эффективность такой операции для пациента и относительную значимость объема иссечения брыжейки ободочной кишки, уровень вмешательства, число удаленных лимфоузлов и других факторов. Важность уровня вмешательства при раке толстой кишки в настоящее время исследуется (NCRI FOxTROT), однако требуются дальнейшие исследования. Мы считаем, что клиническое исследование с использованием стандартизованных по уровню вмешательства операций с рандомизацией для ПЦС и стандартной перевязки сосудов крайне необходимо.³⁵ Понимание изменений в тактике хирургического лечения рака прямой кишки привело к значительным улучшениям выживаемости в Швеции,¹ Нидерландах,² Норвегии,³ Великобритании и других странах. В настоящей статье и ранее¹³ мы показали, что существуют различные варианты хирургического лечения рака толстой кишки и аналогичных преимуществ можно достичь за счет изменения уровня вмешательства при условии применения программы обеспечения качества. Такие программы значительно более рентабельны по сравнению с химиотерапией; их роль в хирургии рака толстой кишки необходимо уточнить в ближайшее время.

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», компенсация не получена, 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:** Philip Quirke, Covidien **Средства на исследование:** Нет **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Philip Quirke

Административная поддержка: Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, Philip Quirke

Предоставление материалов исследования или больных: Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, Philip Quirke

Сбор и обработка данных: Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Philip Quirke

Анализ и интерпретация данных: Nicholas P. West, Philip Quirke

Подготовка рукописи: Nicholas P. West, Philip Quirke

Окончательное одобрение рукописи: Nicholas P. West, Werner Hohenberger, Klaus Weber, Aristoteles Perrakis, Paul J. Finan, Philip Quirke

ЛИТЕРАТУРА

- Martling AL, Holm T, Rutqvist L-E, et al: Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 356:93-96, 2000
- Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH, et al: Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *Br J Surg* 89:1142-1149, 2002
- Wibe A, Moller B, Norstein J, et al: A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway: A national audit. *Dis Colon Rectum* 45:857-866, 2002
- Birgisson H, Talback M, Gunnarsson U, et al: Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol* 31:845-853, 2005
- Iversen LH, Norgaard M, Jepsen P, et al: Trends in colorectal cancer survival in northern Denmark: 1985-2004. *Colorectal Dis* 9:210-217, 2007
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613-616, 1982
- Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 327:1479-1482, 1986
- Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, et al: Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20:1729-1734, 2002
- Quirke P, Steele R, Monson J, et al: Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 373:821-828, 2009
- Cancer Res UK. *Cancer Stats*. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bowel/>
- American Cancer Society: *Cancer Facts & Figures* 2009. http://www.cancer.org/docroot/STT/STT_0.asp
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al: Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 11:354-364, 2009
- West NP, Morris EJA, Rotimi O, et al: Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *Lancet Oncol* 9:857-865, 2008
- Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, et al: Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: Multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg* 24:1264-1270, 2000
- Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, et al: Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 46:860-866, 2003
- Grinell RS: Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 120:1031-1036, 1965
- Slanetz CA, Grimson R: Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 40:1205-1219, 1997
- Rosi PA, Cahill WJ, Carey J: A ten-year study of hemicolectomy in the treatment of carcinoma of the left half of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 114:15-24, 1962
- Enker WE, Laffer UT, Block GE: Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 190:350-360, 1979
- Pezim ME, Nicholls RJ: Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 200:729-733, 1984
- Surtees P, Ritchie JK, Phillips RKS: High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 77:618-621, 1990
- Rouffet F, Hay JM, Vacher B, et al: Curative resection for left colonic carcinoma: Hemicolectomy vs. segmental colectomy: A prospective, controlled, multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 37:651-659, 1994
- Tagliacozzo S, Tocchi A: Extended mesenteric excision in right hemicolectomy for carcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis* 12:272-275, 1997
- Jamieson JK, Dobson JF: The lymphatics of the colon: With special reference to the operative treatment of cancer of the colon. *Ann Surg* 50:1077-1090, 1909
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese classification of colorectal carcinoma (ed 2). Tokyo, Japan, Kanehara & Co, 2009, pp 14
- Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al: Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 14:980-990, 2007
- Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365:1718-1726, 2005
- Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, et al: Identifying stage III colorectal cancer patients: The influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 25:2573-2579, 2007
- Williams GT, Quirke P, Shepherd NA: Standards and Datasets for Reporting Cancers: Dataset for Colorectal Cancer (ed 2). London, United Kingdom, The Royal College of Pathologists, 2007, pp 5
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21:2912-2919, 2003
- Chen SL, Bilchik AJ: More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: A population-based study. *Ann Surg* 244:602-610, 2006
- Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, et al: Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 24:3570-3575, 2006
- Quirke P, Thorpe H, Dewberry S, et al: Prospective assessment of the quality of surgery in the MRC CLASICC trial evidence for variation in the plane of surgery in colon cancer, local recurrence and survival (abstract). Presented at the National Cancer Research Institute conference, Birmingham, United Kingdom, October 5-8, 2008. <http://www.ncri.org.uk/ncriconference/2008abstracts/abstracts/B115.htm>
- Scott N, Jamali A, Verbeke C, et al: Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: What does it mean? *Colorectal Dis* 10:289-293, 2007
- Pahlman L: Commentary. *Colorectal Dis* 11:364-365, 2009

Пазопаниб при местнораспространенном или метастатическом почечноклеточном раке: результаты рандомизированного исследования III фазы

Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salaman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Juan J. Zarba, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins

РЕФЕРАТ

Department of Medical Oncology, San Camillo and Forlanini Hospitals, Rome, Italy; Ludwig Oncology Unit, Austin Hospital, Melbourne, Australia; National Oncological Institute, Klenova, Bratislava, Slovakia; Department of Oncology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; The South West Wales Cancer Institute, Singleton Hospital, Swansea; Cancer Research UK, Department of Medical Oncology, University of Manchester; Christie Hospital National Health Services Foundation Trust, Manchester, United Kingdom; Oncology Research Unit, Oncology Service, Hospital Sao Lucas, Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sol, Porto Alegre, Brazil; Division of Medical Oncology and Hematology, Fundacion Arturo Lopez Perez, Santiago, Chile; Chelyabinsk Regional Oncology Center, Chelyabinsk, Russian Federation; Krankenhaus Heitzing, mit Neurologischem Zentrum Rosenhugel, Vienna, Austria; Centro Medico San Roque, Tucuman, Argentina; GlaxoSmithKline, Collegeville, PA; and GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC.

Получено 5 мая 2009 г.; одобрено 27 октября 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 25 января 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA. I.D.D. получал поддержку в качестве участника Victorian Cancer Agency Clinical Researcher Fellowship, а также National Health and Medical Research Council Practitioner Fellow.

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 Cora N. Sternberg, MD, FACP, Department of Medical Oncology, San Camillo Forlanini Hospital, Circonvallazione Gianicolense 87, Rome, Italy 00152; e-mail: cstern@mcclin.it.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2806-1061/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764

Цель

Пазопаниб — это пероральный ингибитор ангиогенеза. Мишенями данного препарата служат рецептор сосудистого фактора роста эндотелия, рецептор фактора роста тромбоцитов и c-Kit. В настоящем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценивалась эффективность и безопасность монотерапии пазопанибом у больных распространенным почечноклеточным раком (ПКР), не получавших ранее лечения или принимавших цитокины.

Характеристика больных и методы исследования

Взрослых пациентов с измеряемыми очагами местнораспространенного и/или метастатического ПКР рандомизировали в соотношении 2:1 для перорального приема пазопаниба или плацебо. Основным оцениваемым показателем была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительно оценивались такие показатели, как общая выживаемость, частота ответа по критериям ответа солидных опухолей и безопасность. Томо- и скinti-граммы подвергались независимому пересмотру.

Результаты

Из 435 включенных пациентов 233 (54%) ранее не получали лечения, а 202 (46%) принимали цитокины. Пазопаниб статистически значимо повышал ВБП по сравнению с плацебо как по выборке в целом (медиана ВБП 9,2 vs 4,2 мес., отношение рисков [ОР] 0,46; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 0,34–0,62; $p < 0,0001$), так и среди больных, не получавших ранее терапии (медиана ВБП 11,1 vs 2,8 мес.; ОР 0,40; 95% ДИ 0,27–0,60; $p < 0,0001$) или получавших цитокины (медиана ВБП 7,4 vs 4,2 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84; $p < 0,001$). Частота объективного ответа в группе пазопаниба составила 30% по сравнению с 3% в группе плацебо ($p < 0,001$). Медиана длительности ответа превысила 1 год. Самыми частыми нежелательными явлениями были диарея, артериальная гипертензия, изменение цвета волос, тошнота, потеря аппетита и рвота. Клинически значимых различий в качестве жизни у получавших пазопаниб по сравнению с принимавшими плацебо не было.

Заключение

Пазопаниб статистически значимо повышает ВБП и частоту противоопухолевого ответа по сравнению с плацебо у больных с местнораспространенным и/или метастатическим ПКР, не получавших ранее лечение или принимавших цитокины.

J Clin Oncol 28:1061-1068. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

В 2008 г. в США зарегистрировано 39 226 новых случаев почечноклеточного рака (ПКР) и 10 662 летальных исхода от этой опухоли.¹ В странах Европейского союза ПКР составляет около 3% всех опухолей у мужчин и 2% — у женщин.² Примерно 90% злокачественных опухолей почки представляют собой ПКР, и 70–80% из них имеют светлоклеточную морфологию.^{3,4}

По своей природе рак почки устойчив к цитостатикам, облучению и гормонотерапии.⁴⁻⁶ До последнего времени, когда появились ингибиторы ангиогенеза, основой терапии распространенного ПКР были интерлейкины — интерферон- α (ИФН- α)

и/или интерлейкин-2 (ИЛ-2), несмотря на их ограниченную клиническую активность и выраженную токсичность.^{5,6} Успехи в изучении биологии ПКР, включая понимание роли сосудистого фактора роста эндотелия и мишени рапамицина млекопитающих, привели к успешной разработке нескольких препаратов для лечения этой опухоли: сорафениба,⁷ сунитиниба,^{8,9} бевацизумаба (плюс ИФН- α),^{10,11} темсиролимуса¹² и эверолимуса.¹³

Пазопаниб представляет собой пероральный ингибитор ангиогенеза. Мишенями данного препарата служат рецептор сосудистого фактора роста эндотелия, рецептор фактора роста тромбоцитов и c-Kit.¹⁴⁻¹⁶ Проходят клинические испытания пазопаниба при

разнообразных опухолях; в исследованиях I–II фазы продемонстрирована активность монотерапии этим препаратом при ПКР.^{14–16} В настоящем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценивалась эффективность и безопасность монотерапии пазопанибом у больных с местнораспространенным и/или метастатическим ПКР, не получавших ранее лечение или принимавших цитокины.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Вначале в исследование набирали больных местнораспространенным и/или метастатическим ПКР с прогрессированием на фоне одной линии терапии цитокинами. Впоследствии (после включения 7 больных) протокол изменили с тем, чтобы включить и пациентов, не получавших ранее терапии, поскольку появилось достаточно данных об активности ингибиторов ангиогенеза, а применение цитокинов в качестве терапии первой линии сократилось. Больные без системной терапии в анамнезе включались при выполнении следующих условий: проживание в странах, где затруднен доступ к таким препаратам, как сунитиниб, сорафениб, ИФН- α или ИЛ-2, либо цитокины не считаются стандартными средствами для лечения ПКР.

В число критериев включения также входили светлоклеточный или преимущественно светлоклеточный тип рака, измеряемые опухолевые очаги согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях;¹⁷ возраст не менее 18 лет; общее состояние по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) не более 1 балла; адекватная функция печени, почек и костного мозга. Исключали больных с метастазами в ЦНС; опухолевым поражением мягких мозговых оболочек; неконтролируемой гипертензией (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., несмотря на прием антигипертензивных средств); длительностью интервала QTc ≥ 470 мс; наличием в пределах 6 мес., предшествовавших скринингу, следующих заболеваний или состояний: сердечная недостаточность III–IV класса по критериям New York Heart Association, коронарная ангиопластика или стентирование, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нарушения мозгового кровообращения. Исследование было одобрено этическими комитетами учреждений, принимавших в нем участие, и проведено в соответствии с критериями надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Перед выполнением процедур, связанных с исследованием, все пациенты дали письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

VEG105 192 (clinicaltrials.gov № NCT00334 282) было плацебо-контролируемым рандомизированным двойным слепым многоцентровым исследованием III фазы. Рандомизация прово-

дилась со стратификацией по общему состоянию по шкале ECOG (0 vs 1 балл), наличию в анамнезе нефрэктомии (да vs нет) или системной терапии по поводу ПКР (нелеченные vs получавшие цитокины). Пациентов централизованно рандомизировали в соотношении 2:1 для получения 800 мг пазопаниба 1 раз в сутки либо плацебо. Изучаемые препараты принимались перорально за 1 ч до или 2 ч после приема пищи. Рекомендации по изменению доз в связи с нежелательными явлениями (НЯ) были определены заранее.

Терапию проводили непрерывно вплоть до прогрессирования заболевания, смерти, неприемлемой токсичности или отзыва согласия по любой причине. В случаях прогрессирования последующую терапию выбирал лечащий врач при участии пациента. В таких случаях коды лечения раскрывали, и если больной получал плацебо, ему предлагали принимать пазопаниб в рамках открытого исследования VEG107 769, при условии, что он соответствовал критериям включения. В VEG107 769 было включено 70 (48 %) из 145 лиц, получавших плацебо. Был создан независимый комитет по мониторингу исследования, чтобы наблюдать за безопасностью и анализировать промежуточные данные об общей выживаемости (ОВ).

Оцениваемые показатели и обследование

Основным оцениваемым показателем была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которую измеряли как время от даты рандомизации до даты прогрессирования или смерти. Главным из дополнительных показателей была ОВ, определенная как время от даты рандомизации до даты смерти. Другие дополнительные показатели включали частоту подтвержденного объективного ответа (полная и частичная регрессия), длительность ответа и безопасность. Кроме того, оценивали качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ).

Опухолевые очаги оценивали с помощью КТ или МРТ, которые выполняли перед началом исследуемого лечения, затем каждые 6 нед. до 24-й недели, а после этого — каждые 8 нед. вплоть до прогрессирования. Сцинтиграфию костей проводили не реже 1 раза в 24 нед. всем пациентам, а также для подтверждения объективного ответа. Объективный ответ подтверждали при следующем визите, запланированном для оценки болезни. Пациентов, которые прекратили исследуемое лечение, продолжали обследовать вплоть до прогрессирования заболевания или начала другой противоопухолевой терапии. Все томо- и сканограммы анализировались независимым комитетом по анализу изображений, не знавшим о проводимом лечении. Исследователи и независимый комитет классифицировали опухолевые очаги по критериям оценки ответа солидных опухолей.¹⁷ Наблюдение для определения ОВ проводилось каждые 3 мес. после прогрессирования заболевания вплоть до смерти или выбывания из исследования.

Обследование для оценки безопасности, которое включало физикальное исследование, определение основных физиологических показателей (в т. ч. мониторинг АД), лабораторные исследования, ЭКГ, определение показателя общего состояния по шка-

Рис. 1. Диаграмма CONSORT.
* Не включены 3 пациента, у которых на момент выбывания из исследования помимо НЯ имелись другие конкурирующие причины для прерывания исследования. ИЛ — исследуемое лечение



ле ECOG и НЯ, проводили перед началом исследуемого лечения, на 8-й день, каждые 3 нед. до 24-й недели, каждые 4 нед. в последующем вплоть до отмены исследуемой терапии. Функцию щитовидной железы определяли каждые 12 нед., и при снижении уровня тиреотропного гормона ниже нормы измеряли содержание свободного трийодтиронина/тироксина. Степень тяжести НЯ определяли по общим критериям токсичности для нежелательных явлений (версия 3.0) Национального института рака США.¹⁸

КЖСЗ, определяемое пациентом, оценивали с помощью опросников European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30, версия 3) и EuroQol (EQ-5D) исходно, а также на 6, 12, 18, 24 и 48-й неделях.

Статистические методы и анализ

Целевое значение выборки и число событий были определены с тем, чтобы обеспечить по меньшей мере 90%-ю статистическую мощность для выявления улучшения на 80% (отношение рисков [ОР] 0,56) ВБП (основного оцениваемого показателя) и 90%-ю мощность для обнаружения улучшения на 50% (ОР 0,57) ОВ (дополнительный оцениваемый показатель). После того как протокол исследования был изменен (разрешено включение нелеченных пациентов), требование к явлениям, определявшим ВБП, было пересмотрено, чтобы обеспечить примерно 80%-ю мощность выявления улучшения на 80% (ОР 0,56) или 90%-ю мощность выявления улучшения на 100% (ОР 0,5) ВБП в каждой подгруппе (т. е. нелеченных пациентов и лиц, получавших цитокины).

Промежуточные анализы ВБП (запланированных и внеплано-вых) не проводили. Промежуточный анализ ОВ выполнен на момент окончательного анализа ВБП. Таким образом, расчет размера выборки для определения ОВ включал один запланированный промежуточный анализ (после наступления 70% ожидаемых летальных исходов) с использованием гибких функций О'Брайана—Флеминга для превосходства и безрезультатности. Все расчеты объема выборки проводили, принимая значение одностороннего показателя $\alpha = 2,5\%$ и с учетом рандомизации в соотношении 2:1.

Исходя из перечисленных выше требований, окончательный анализ ВБП был запланирован после наступления в каждой группе по меньшей мере 90 событий, определявших ВБП (согласно комитету по анализу изображений), и по меньшей мере 160 летальных исходов. Окончательный анализ ОВ должны были выполнить после наступления 287 летальных исходов. В результате предполагался набор в общей сложности 400 пациентов — 150 и 250 в каждую группу.

В анализе показателей эффективности использовали данные всех рандомизированных пациентов согласно принципу «intention-to-treat». Безопасность анализировалась на основании действительно полученного лечения, т. е. учитывались данные рандомизированных пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

ВБП и ОВ анализировали по методу Каплана—Мейера. Для сравнения групп использовали лог-ранговый критерий (односторонний) со стратификацией по общему состоянию по шкале ECOG и предыдущей терапии. ОР вычисляли с использованием оценочной функции Пайка, включающей те же самые факторы. Первичный анализ ВБП базировался на результатах, представленных комитетом по анализу изображений. Прогрессирование и даты цензурирования для первичного анализа были присвоены моментам времени для запланированных визитов. Прогрессирование, обнаруженное во время незапланированных визитов, переносили на следующий запланированный визит, чтобы скорректировать любые незапланированные отклонения от графика визитов согласно дизайну исследования, разработанного Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США. Было выполнено 9 запланированных анализов чувствительности ВБП, чтобы подтвердить надежность первичного результата при использовании различных допущений, включая варианты определения дат прогрессирования и цензурирования, источники данных (комитет по анализу изображений vs исследователь) и методы анализа. ВБП между группами сравнивали, используя лог-ранговый критерий в заранее запланированном анализе подгрупп, выделенных по лечению в анамнезе, возрасту, полу, группе риска по критериям Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁹ и общему состоянию по шкале ECOG. Вычисляли приблизительные 95% ДИ для разницы в частоте ответа. Для описания длительности ответа и времени до его наступления использовали медианы и квартили.

Для анализа изменения показателей качества жизни по сравнению с исходными была создана смешанная модель с повторными измерениями; данные собирались из опросников EORTC QLQ-C30 и EQ-5D, которые заполняли пациенты, не знавшие о том, какой препарат они получают.^{20,21} Ключевыми параметрами в этих анализах были суммарные величины из этих опросников, которые включали EORTC QLQ-Global Health Status/Quality of Life Score, EQ-5D Index и визуальную аналоговую шкалу EQ-5D. Минимально значимые отличия для этих опросников были определены заранее: 5–10 — для EORTC QLQ-C30,²² 0,08 — для EQ-5D Index и 7 — для визуальной аналоговой шкалы EQ-5D.²³

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные

С апреля 2006 г. по апрель 2007 г. из 80 центров Европы, Азии, Южной Америки, Северной Африки и Новой Зеландии было набрано 435 пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР (233 не получали ранее лечения; 202 вводились цитокины). 290 больных были рандомизированы в группу пазопаниба и 145 — плацебо.

Таблица 1. Демографические показатели пациентов и характеристики заболевания

Показатель	Пазопаниб (n = 290)		Плацебо (n = 145)	
	абс.	%	абс.	%
Медиана возраста, лет	59		60	
Диапазон	28–85		25–81	
Пол				
Мужчины	198	68	109	75
Расовая принадлежность				
Белые	252	87	122	84
Азиаты	36	12	23	16
Чернокожие	1	< 1	0	
Другая	1	< 1	0	
Гистологический тип рака ^a				
Светлоклеточный	264	91	129	89
Преимущественно светлоклеточный	25	9	16	11
Медиана времени от постановки первичного диагноза, мес.	15,7		13,8	
Диапазон	0–184		1–152	
Наиболее частая локализация метастазов ^b				
Легкие	214	74	106	73
Лимфоузлы	157	54	86	59
Кости	81	28	38	26
Печень	75	26	32	22
Почки	66	23	36	25
Число пораженных органов ^b				
1	53	18	20	14
2	78	27	50	34
≥ 3	159	55	75	52
ОС по шкале ECOG, баллы				
0	123	42	60	41
1	167	58	85	59
Риск по критериям MSKCC ^c				
Низкий	113	39	57	39
Промежуточный	159	55	77	53
Высокий	9	3	5	3
Неизвестен ^d	9	3	6	4
Нефрэктомия в анамнезе	258	89	127	88
Системная терапия в анамнезе				
Отсутствует	155	53	78	54
Цитокины	135	47	67	46

Сокращения: ОС — общее состояние.

^a У одного пациента из группы пазопаниба были утрачены сведения о гистологическом строении на момент постановки диагноза.

^b Определялось исследователем.

^c У 108 пациентов из группы риска по критериям MSKCC пришлось использовать сведения об общем содержании кальция, т. к. данные об исходном уровне альбумина, необходимые для корректного расчета концентрации кальция, были утрачены.

^d У пациентов с неизвестной категорией риска по критериям MSKCC отсутствовали сведения об одном критерии риска и более.

На момент закрытия базы данных (23 мая 2008 г.) 78 % пациентов из группы пазопаниба и 90 % из группы плацебо прекратили прием исследуемого препарата. Самой частой причиной смерти и отмены лечения было прогрессирование заболевания (рис. 1). Группы лечения были сбалансированы по демографическим показателям и характеристикам заболевания (табл. 1). У всех пациентов опухоль была светлоклеточной или преимущественно светлоклеточной.

Эффективность: ВБП

К моменту окончательного анализа ВБП прогрессирование наступило у 148 больных, получавших пазопаниб, и 98 — принимавших плацебо (результаты независимого пересмотра томограмм). Среди пациентов, не получавших ранее лечения, и тех, кому в прошлом вводились цитокины, события, определявшие ВБП, наступили у 130 и 116 человек соответственно. Пазопаниб статистически значимо увеличивал ВБП по сравнению с плацебо по выборке в целом (медиана ВБП 9,2 vs 4,2 мес.; ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,62; $p < 0,0001$), среди больных, не получавших ранее терапии (медиана ВБП 11,1 vs 2,8 мес.; ОР 0,40; 95% ДИ 0,27–0,60; $p < 0,0001$) или получавших цитокины (медиана ВБП 7,4 vs 4,2 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84; $p < 0,001$; см. рис. 1).

Все 9 анализов чувствительности ВБП подтвердили первичный результат ВБП, ОР колебалось от 0,42 до 0,49. В большинстве случаев при анализах чувствительности по сравнению с первичным анализом отмечены более высокие значения эффекта лечения пазопанибом (т. е. более низкое ОР), включая ВБП по оценке исследователя (ОР 0,44; 95% ДИ 0,34–0,57; $p < 0,0001$). Запланированный анализ подгрупп показал, что у пациентов, получавших пазопаниб, ВБП была выше, чем у принимавших плацебо, независимо от группы риска по критериям MSKCC, пола, возраста и общего состояния по шкале ECOG (ОР 0,40–0,52; $p < 0,001$ согласно лог-ранговому критерию для всех; рис. 3).

Противоопухолевый ответ

Частота ответа по результатам независимого анализа томограмм у всех больных, леченных пазопанибом, составила 30 % (95% ДИ 25,1–35,6 %), а медиана длительности ответа — 58,7 нед. Сходная частота ответа отмечена среди ранее нелеченных пациентов, получавших пазопаниб (32 %), и тех, кому ранее вводились цитокины (29 %) (табл. 2). Частота ответа по оценкам исследователей у всех пациентов, получавших пазопаниб (36 %; 95% ДИ 30–41 %; медиана длительности ответа 62,4 нед.), согласуется с данными независимого анализа томограмм.

Промежуточные данные об ОВ

Промежуточный анализ ОВ среди всей выборки в целом основывался на 176 летальных исходах, что составило 61 % от числа, необходимого для окончательного анализа ОВ (287 летальных исходов). Результаты промежуточного анализа ОВ не пересекали заранее заданных границ О’Брайана—Флеминга для превосходства или безрезультатности. Окончательные результаты по ОВ будут сообщены, когда накопится соответствующее количество данных.

Безопасность

Медиана длительности приема препарата в группе пазопаниба была почти вдвое больше, чем в группе плацебо (7,4 vs 3,8 мес.). На момент прекращения сбора данных 32 % пациентов принимали пазопаниб более 12 мес. и 15 % — плацебо.

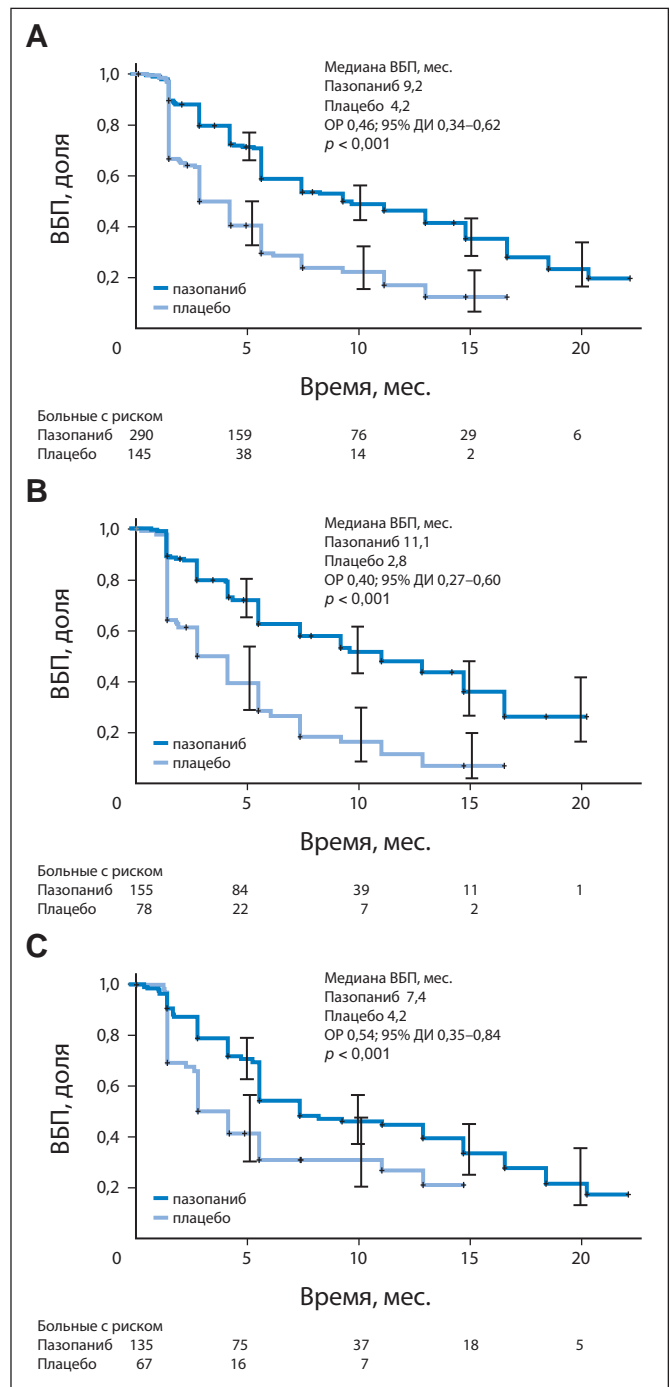


Рис. 2. Кривая ВБП, построенная по методу Каплана—Мейера; данные получены путем независимого пересмотра для (А) выборки в целом, (В) больных, не получавших ранее лечения, и (С) пациентов, которым в прошлом вводились цитокины. Различие в медиане ВБП между нелеченными в прошлом пациентами и теми, кто получал цитокины, — это артефакт, который возник вследствие того, что анализ был основан на данных, собираемых при визитах к врачу

Большинство НЯ имели I–II степень выраженности (табл. 3). В группе пазопаниба чаще всего регистрировались такие НЯ, как диарея (52 %), артериальная гипертензия (40 %), изменение цвета волос (38 %), тошнота (26 %), потеря аппетита (22 %) и рвота (21 %). Доля больных с максимальной выраженностью НЯ, равной III или IV степени, составила в группе пазопаниба соответственно 33 и 7 %, а в группе плацебо — 14 и 6 %. Наиболее частыми НЯ III–IV степени в группе пазопаниба были артериальная гипертензия (4 %) и диарея (4 %). Профиль НЯ у больных, не получавших в прошлом терапии и принимавших цитокины, был сходным, хотя частота отмены препарата из-за НЯ была выше у тех, кому ранее

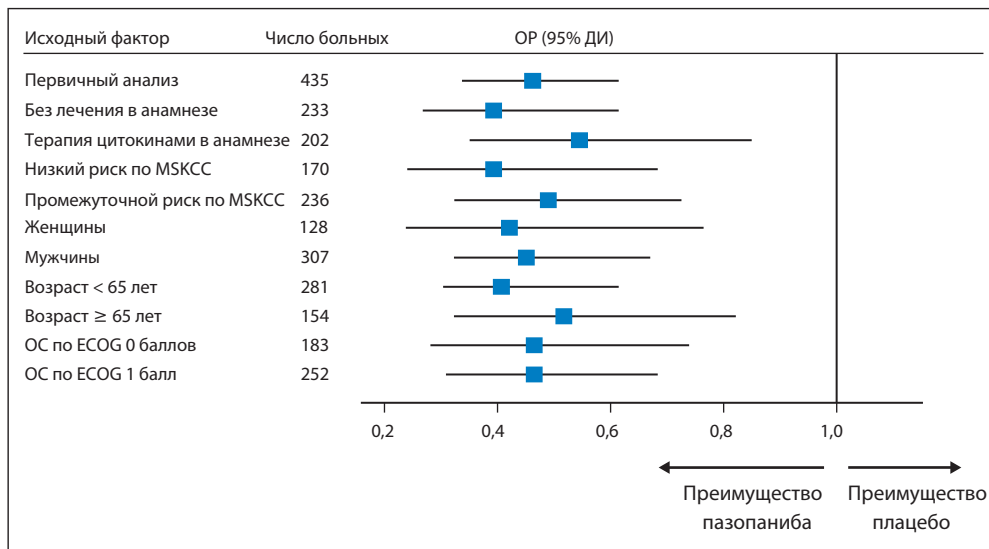


Рис. 3. Запланированный анализ ВБП в подгруппах на основании данных, полученных при независимом пересмотре. MSKCC — критерии риска Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ОС по ECOG — общее состояние по шкале Eastern Cooperative Oncology Group

вводились цитокины (19 %), чем у лиц, не получавших терапии (12 %).

НЯ, связанные с артериальным тромбозом, возникли у 3 % больных, принимавших пазопаниб: инфаркт/ишемия миокарда (2 %), цереброваскулярные нарушения (< 1 %) и транзиторные ишемические атаки (< 1 %). В группе плацебо подобных явлений не было. Частота геморрагических НЯ любой степени в группе пазопаниба составила 13 %, а в группе плацебо — 5 %.

Большинство лабораторных отклонений от нормы имели I–II степень выраженности (см. табл. 3). Из таких отклонений в группе пазопаниба чаще всего наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Увеличение активности АлАТ, в 3 раза и более превышающее верхнюю границу нормы, отмечено у 52 (18 %) больных, принимавших пазопаниб. Активность АлАТ вернулась к I степени и ниже после уменьшения дозы, перерыва или отмены лечения у 45 (87 %)

пациентов; у 7 (13 %) пациентов наблюдение было недостаточным, чтобы оценить этот показатель.

Летальный исход вследствие НЯ отмечен у 4 % больных из группы пазопаниба и у 3 % — из группы плацебо. У 4 (1 %) пациентов из группы пазопаниба развились фатальные НЯ, которые, по мнению исследователей, были связаны с данным препаратом: ишемический инсульт, нарушения функции печени и кровотечение из прямой кишки, перитонит/перфорация кишечника, а также нарушения функции печени (каждое у 1 пациента). У пациента, умершего от перитонита/перфорации кишечника, имелся метастаз ПКР в месте перфорации. Вскрытие показало, что у последнего было обширное метастатическое поражение печени.

Качество жизни, связанное со здоровьем

В большинстве случаев частота заполнения каждого из опросников была высокой — более 90 %. В процессе лечения средние для трех показателей качества жизни имели тенденцию сохраняться с течением времени в группах пазопаниба и плацебо; различия не были клинически значимыми согласно заранее определенным значениям. Анализы смешанной модели с повторными измерениями не выявили статистически значимых различий между пазопанибом и плацебо в любой из оцениваемых моментов времени по трем ключевым показателям качества жизни (табл. 4). Имелось различие в частоте выбывания из исследования в группе плацебо вследствие прогрессирования заболевания. Это различие стало заметным после 6-й недели, а в последующем — даже более явным.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании III фазы пазопаниб привел к существенному повышению ВБП и частоты противоопухолевого ответа по сравнению с плацебо у больных с распространенным и/или метастатическим ПКР как в целом, так и в подгруппах пациентов, прежде не получавших лечения или принимавших цитокины. Эффективность пазопаниба, наблюдаемая в настоящем исследовании, подтверждает результаты предыдущего исследования II фазы, в котором участвовали больные с распространенным ПКР (VEG102 616; медиана ВБП 11,9 мес.; частота ответа 35 %; медиана длительности ответа 68 нед.).¹⁶ Изменения ВБП и частоты ответа у пациентов, ранее не получавших лечения, в настоящем исследовании III фазы сравнимы с опубликованными данными по сунитинибу и бевацизумабу (плюс ИФН- α).^{8,10,11}

Таблица 2. Противоопухолевый ответ по данным независимого пересмотра

Показатель	Пазопаниб (n = 290)		Плацебо (n = 145)	
	абс.	%	абс.	%
Выборка в целом				
ПР	1	< 1	0	
ЧР	87	30	5	3
Стабилизация	110	38	59	41
Прогрессирование	51	18	58	40
Неизвестно ^a	41	14	23	16
Частота ответа (ПР + ЧР)	88 ^b	30	5	3
95% ДИ	25,1–35,6		0,5–6,4	
Медиана длительности ответа, нед.	58,7		—	
95% ДИ	52,1–68,1		—	
Медиана времени до развития ответа, нед.	11,9		—	
95% ДИ	9,4–12,3		—	
Не получавшие ранее лечения	155		78	
Частота ответа (ПР + ЧР)	49	32	3	4
95% ДИ	24,3–38,9		0,0–8,1	
Получавшие в прошлом цитокины	135		67	
Частота ответа (ПР + ЧР)	39	29	2	3
95% ДИ	21,2–36,5		0,0–7,1	

Сокращения: ПР — полная регрессия; ЧР — частичная регрессия.
^a «Неизвестно» означает, что у пациента прогрессирования никогда не наблюдалось, а стабилизация заболевания не наступила в течение по крайней мере 12 нед. (минимальный срок, необходимый для отнесения данного случая к категории «стабилизация заболевания»). В эту подгруппу вошли больные, выбывшие из-под наблюдения, и некоторые пациенты, цензурированные при независимом пересмотре.
^b $p < 0,001$ при сравнении групп лечения с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 3. Частые нежелательные явления, связанные с лечением,^а и некоторые отклонения лабораторных показателей от нормы^б у больных по меньшей мере с одним нежелательным явлением

Показатель	Степень											
	Пазопаниб (n = 290)						Плацебо (n = 145)					
	Любая ^а		III		IV		Любая ^а		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ												
Диарея	150	52	9	3	2	< 1	13	9	1	< 1	0	
Артериальная гипертензия	115	40	13	4	0		15	10	1	< 1	0	
Изменение цвета волос	109	38	1	< 1	0		4	3	0		0	
Тошнота	74	26	2	< 1	0		13	9	0		0	
Снижение аппетита	65	22	6	2	0		14	10	1	< 1	0	
Рвота	61	21	6	2	1	< 1	11	8	3	2	0	
Слабость	55	19	7	2	0		11	8	2	1	2	1
Астения	41	14	8	3	0		12	8	0		0	
Боль в животе	32	11	6	2	0		2	1	0		0	
Головная боль	30	10	0		0		7	5	0		0	
Биохимические показатели												
Повышение активности АлАТ	152	53	30	10	5	2	32	22	2	1	0	
Повышение активности АсАТ	152	53	21	7	2	< 1	27	19	1	< 1	0	
Гипергликемия	115	41	2	< 1	0		47	33	2	1	0	
Повышение общего билирубина	102	36	7	3	2	< 1	15	10	2	1	1	< 1
Гипофосфатемия	95	34	11	4	0		16	11	0		0	
Гипокальциемия	91	33	4	1	4	1	35	26	2	1	1	< 1
Гипонатриемия	86	31	11	4	4	1	35	24	6	4	0	
Гипомагниемия	31	11	9	3	0		13	9	3	2	0	
Гипогликемия	47	17	0		1	< 1	4	3	0		0	
Гематологические НЯ												
Лейкопения	103	37	0		0		9	6	0		0	
Нейтропения	94	34	3	1	1	< 1	9	6	0		0	
Тромбоцитопения	89	32	2	< 1	1	< 1	7	5	0		1	< 1
Лимфоцитопения	86	31	11	4	1	< 1	34	24	2	1	0	

^а Приведены НЯ с частотой 10% и более в группе пазопаниба.

^б Приведены отклонения лабораторных показателей от нормы, встречавшиеся с частотой 30% и более в группе пазопаниба, а также те, частота которых в группе пазопаниба была на 5% выше, чем в группе плацебо.

На момент начала исследования (апрель 2006 г.) ограниченный доступ к мультикиназным ингибиторам сунитинибу и сорафенибу препятствовал использованию любого из них в качестве препарата сравнения. Поэтому плацебо с наилучшим симптоматическим лечением сочли подходящей терапией сравнения для больных, ранее получавших цитокины. Кроме того, использование плацебо-контроля в рандомизированном двойном слепом исследовании позволило лучше охарактеризовать безопасность и эффективность пазопаниба. После изменения протокола и набора нелеченных больных (критерии их включения подробно описаны в разд. «Характеристика больных и методы исследования») плацебо в комбинации с наилучшим симптоматическим лечением осталось в качестве контроля. Кроме того, в некоторых странах роль цитокинов в качестве стандартного метода лечения подверглась сомнению из-за их неблагоприятного профиля «риск — польза»^{24,25} и появления данных о мультикиназных ингибиторах. Применение плацебо в настоящем исследовании было ограничено за счет рандомизации в соотношении 2:1, а также того, что пациентам с прогрессированием заболевания на фоне приема плацебо в качестве варианта лечения предлагали пазопаниб.

Безопасность и переносимость пазопаниба были приемлемыми. Наиболее частыми НЯ ($\geq 20\%$) были диарея, артериальная гипертензия, изменение цвета волос, тошнота, потеря аппетита и рвота. Большинство НЯ, связанных с пазопанибом, имело I–II степень выраженности и поддавалось коррекции. Из НЯ III–IV степени чаще всего отмечались артериальная гипертензия и диарея. Наиболее распространенным биохимическим отклонением было повышение ак-

тивности АлАТ и АсАТ. Большинство случаев повышения активности печеночных ферментов протекало бессимптомно и наблюдалось в первые 4 мес. лечения. Для этого класса лекарственных средств свойственны такие НЯ, как протениурия, тромбоцитопения, гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и мукозит/стоматит; частота каждого из них не достигает 10%, НЯ III–IV степени отмечаются менее чем у 1% пациентов. В настоящем анализе выявлено, что пациенты, принимавшие пазопаниб, не имели клинически значимых различий в качестве жизни по сравнению с больными, получавшими плацебо, несмотря на токсичность, которую следовало бы ожидать от активного препарата. Эти результаты согласуются с профилем переносимости пазопаниба, что особенно важно, поскольку у многих больных ПКР симптомы на момент начала терапии отсутствуют, а терапия продолжается длительно. Хотя некоторые НЯ, наблюдаемые на фоне приема пазопаниба, связаны с ингибированием молекулярных мишеней, другие возникают вследствие его активности, отличной от целевой. Несходство профиля безопасности мультикиназных ингибиторов ангиогенеза может объясняться различиями в активности и избирательности ингибируемых ими киназ.²⁶ Пазопаниб, будучи ингибитором с-Kit, слабо угнетает активность fms-связанной тирозинкиназы 3,²⁶ что может объяснять низкую ($\leq 1\%$) частоту цитопении III–IV степени.

Подведем итог: однократный пероральный прием пазопаниба статистически значимо увеличил ВВП и частоту противоопухолевого ответа у больных с распространенным и/или метастатическим ПКР, как нелеченных, так и получавших в прошлом цитокины. Кроме того, па-

Таблица 4. Анализы смешанной модели с повторными измерениями для изменения качества жизни по сравнению с исходным

Модель	Число больных			95% ДИ	p
	Пазопаниб	Плацебо ^a	Разница ^b		
Общее состояние здоровья/КЖ по EORTC QLQ-C30, нед.					
6	243	110	-1,90	-5,84 ... +2,04	0,34
12	219	81	-2,82	-7,17 ... +1,53	0,20
18	191	61	-2,05	-6,95 ... +2,86	0,41
24	164	49	0,39	-4,47 ... +5,25	0,88
48	96	24	-0,67	-6,48 ... +5,14	0,82
Индекс EQ-5D, нед.					
6	253	125	0,01	-0,04 ... +0,05	0,84
12	219	86	-0,04	-0,09 ... +0,01	0,08
18	196	62	-0,02	-0,08 ... +0,04	0,50
24	166	51	-0,03	-0,09 ... +0,04	0,44
48	98	24	0,03	-0,03 ... +0,10	0,33
ВАШ EQ-5D, нед.					
6	239	111	1,85	-2,41 ... +6,12	0,39
12	212	80	0,06	-4,79 ... +4,91	0,98
18	189	60	-0,08	-5,04 ... +4,89	0,98
24	161	49	-0,15	-4,83 ... +4,53	0,95
48	95	23	-1,97	-9,02 ... +5,09	0,58

Сокращения: КЖ — качество жизни; EORTC QLQ-C30 — European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D — EuroQuol questionnaire; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

^a В группе плацебо лечение было отменено у большего числа больных, чем в группе пазопаниба, из-за прогрессирования заболевания.

^b Минимальное значимое различие между данными опросников ранее было определено как 5–10 для EORTC-QLQ-C30, 0,08 — для индекса EQ-5D и 7 — для ВАШ EQ-5D. Значения, превышающие 0, указывают на тенденцию в пользу пазопаниба, а значения менее 0 свидетельствуют о превосходстве плацебо.

зопаниб хорошо переносился. Полученные данные свидетельствуют, что необходимо продолжать изучение эффективности, безопасности и воздействия пазопаниба на качество жизни у этой популяции больных. Продолжается исследование III фазы, в котором пазопаниб сравнивается с сунитинибом у нелеченных больных с распространенным и/или метастатическим ПКР (clinicaltrials.gov № NCT00720 941).

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 соответ-

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Department of Health and Human Services — National Cancer Institute (NCI): Cancer Incidence – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries Limited-Use National Cancer Institute, Cancer Statistics Branch, released April 2009, based on the November 2008 submission. www.census.gov/population/www/projections/usinterimproj/usproj2000-2050.xls
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al (eds): Cancer Incidence in Five Continents (vol 9). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer (WHO), 2008
3. Diaz JI, Mora LB, Hakam A: The Mainz Classification of renal cell tumors. Cancer Control 6:571-579, 1999
4. Nelson EC, Evans CP, Lara PN Jr: Renal cell carcinoma: Current status and emerging therapies. Cancer Treat Rev 33:299-313, 2007
5. Coppin C, Le L, Porzolt F, et al: Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev CD006017, 2008
6. van Spronsen DJ, de Weijer KJ, Mulders PF, et al: Novel treatment strategies in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Drugs 16:709-717, 2005
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:125-134, 2007
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:115-124, 2007
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al: Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. J Urol 178:1883-1887, 2007
10. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. Lancet 370:2103-2111, 2007
11. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al: Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 26:5422-5428, 2008

ствующих правилах ASCO просьба обращаться в отдел авторских деклараций и скрытых конфликтов интересов (в службу информации для авторов).

Работа по найму или руководство: Mei Chen, GlaxoSmithKline (C); Lauren McCann, GlaxoSmithKline (C); Lini Pandite, GlaxoSmithKline (C) **Консультант или советник:** Ian D. Davis, GlaxoSmithKline (C), Pfizer (C), Wyeth (C), Novartis (C), Bayer Pharmaceuticals (C); Cezary Szczylik, Pfizer (C), Bayer Pharmaceuticals (C); John Wagstaff, GlaxoSmithKline (C); Carlos H. Barrios, GlaxoSmithKline (C); Pamela Salman, Merck (C) **Владелец акций:** Mei Chen, GlaxoSmithKline; Lauren McCann, GlaxoSmithKline; Lini Pandite, GlaxoSmithKline; Debasish F. Roychowdhury, GlaxoSmithKline; Robert E. Hawkins, GlaxoSmithKline **Гонорары:** Cora N. Sternberg, GlaxoSmithKline; Cezary Szczylik, Bayer Pharmaceuticals, Roche, Pfizer; Carlos H. Barrios, GlaxoSmithKline; Robert E. Hawkins, GlaxoSmithKline **Средства на исследование:** Cora N. Sternberg, GlaxoSmithKline; Ian D. Davis, GlaxoSmithKline; Cezary Szczylik, Bayer Pharmaceuticals; Carlos H. Barrios, GlaxoSmithKline **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Cora N. Sternberg, Mei Chen, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury

Финансовая поддержка: Debasish F. Roychowdhury

Административная поддержка: Debasish F. Roychowdhury

Предоставление материалов исследования или больных: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Lini Pandite, Robert E. Hawkins

Сбор и обработка данных: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Eunsik Lee, John Wagstaff, Juan J. Zarba, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins

Анализ и интерпретация данных: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Cezary Szczylik, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins

Подготовка рукописи: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins

Окончательное одобрение рукописи: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Juan J. Zarba, Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, Robert E. Hawkins

- 12.** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007
- 13.** 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
- 14.** Hurwitz H, Dowlati A, Savage S, et al: Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in pts with solid tumors. *J Clin Oncol* 23:195s, 2005 (suppl; abstr 3012)
- 15.** Hutson T, Davis I, Machiels J, et al: Predictive and prognostic factors in phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *Ann Oncol* 19:viii187, 2008 (suppl 8; abstr 5780)
- 16.** Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al: Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 26:261s, 2008 (abstr 5046)
- 17.** Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000
- 18.** National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- 19.** Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530-2540, 1999
- 20.** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993
- 21.** Rabin R, de Charro F: EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33:337-343, 2001
- 22.** Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16:139-144, 1998
- 23.** Pickard AS, Neary MP, Cella D: Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70, 2007
- 24.** Coppin C: Immunotherapy for renal cell cancer in the era of targeted therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 8:907-919, 2008
- 25.** Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al: Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110:2468-2477, 2007
- 26.** Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al: A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 26:127-132, 2008



Исследование II фазы карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба с поддерживающей терапией бевацизумабом в качестве химиотерапии первой линии при распространенных мюллеровских опухолях

Richard T. Penson, Don S. Dizon, Stephen A. Cannistra, Maria R. Roche, Carolyn N. Krasner, Suzanne T. Berlin, Neil S. Horowitz, Paul A. DiSilvestro, Ursula A. Matulonis, Hang Lee, Modjolie A. King, Susana M. Campos

Dana-Farber/Harvard Cancer Center; Massachusetts General Hospital; Dana-Farber Cancer Institute; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; and Women and Infants' Hospital, Providence, RI.

Получено 27 февраля 2009 г.; одобрено 2 сентября 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 16 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантом от Genentech и в рамках исследовательской программы Dana-Farber/Harvard Cancer Center.

Частично доложено на 42-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 2–6 июня 2006 г. (Атланта, США) и на 43-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 1–5 июня 2007 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 Richard T. Penson, MD, MRCP, Division of Hematology Oncology, Yawkey 9-064, Massachusetts General Hospital, 32 Fruit St, Boston MA 02114; e-mail: rpenson@partners.org.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2801-154/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7900

РЕФЕРАТ

Цель

Чтобы улучшить выживаемость при поздних стадиях рака яичников, необходимы новые стратегии. Бевацизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое нейтрализует сосудистый фактор роста эндотелия; применение этого препарата при рецидивах рака яичников сопряжено с риском перфорации ЖКТ.

Характеристика больных и методы исследования

В это открытое клиническое исследование II фазы включали больных с впервые выявленными эпителиальными мюллеровскими опухолями яичников IC и последующих стадий. Пациентки получали в/в карбоплатин (площадь под фармакокинетической кривой равна 5), паклитаксел (175 мг/м²) и бевацизумаб (15 мг/кг) в 1-й день 21-дневного цикла; всего проводилось 6–8 циклов. В первом цикле бевацизумаб не вводился. После окончания полихимиотерапии введение бевацизумаба в монорежиме продолжали в течение 1 года.

Результаты

В исследовании участвовало 62 женщины. У 51 (82%) участницы перед химиотерапией были выполнены оптимальные циторедуктивные операции. Медиана возраста была равна 58 годам (диапазон 18–77 лет). У 45 (73%) женщин был рак яичников, у 10 (16%) — рак брюшины, у 4 (6%) — рак маточных труб и у 3 (5%) — папиллярные серозные опухоли матки. У большинства (90%) пациенток была III или IV стадия заболевания. Медиана числа проведенных циклов поддерживающей терапии бевацизумабом составила 17 (диапазон от 0 до более 25 циклов), общее число циклов — 556; токсичность была выражена слабо. Терапия была связана с 2 случаями тромбоза артерии и 2 — перфорации ЖКТ; все эти осложнения возникли во время полихимиотерапии (общее число циклов 364). Во время поддерживающей терапии бевацизумабом токсичности IV степени не наблюдалось. Радиографический ответ отмечен у 21 (75%) из 28 женщин с измеряемыми опухолевыми очагами (11 полных ответов и 10 — частичных), биохимический ответ (по уровню СА-125) — у 76% больных (11 [21%] полных и 35 [55%] частичных ответов). 36-месячная выживаемость без прогрессирования составила 58%.

Заключение

Введение карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом — выполнимый и безопасный метод лечения, который целесообразно оценить в последующих исследованиях распространенного рака яичников.

J Clin Oncol 28:154-159. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год рак яичников диагностируется примерно у 22 400 американок и 15 000 женщин умирают от этого заболевания, что делает его лидирующей причиной смерти среди новообразований женских половых органов в США.¹ Рак яичников трудно обнаружить; клинические проявления, как правило, возникают только на поздних стадиях.² С другой стороны, рак яичников — одна из наиболее чувствительных к химиотерапии солидных опухолей. Стандартом химиотерапии первой линии стала комбинация карбоплатина и паклитаксела.³ С момента появления препаратов платины выживаемость повысилась не-

значительно, поэтому в надежде улучшить результаты лечения изучаются таксаны и био-препараты.⁴

In vitro и *in vivo* рак яичников в большом количестве секретирует сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF). VEGF играет ключевую роль в ангиогенезе и вызванной раком яичников иммуносупрессии.⁵ Кроме того, с помощью многомерного анализа выживаемости подтверждено, что VEGF — независимый прогностический фактор.⁶

Бевацизумаб (Авастин; Genentech, США) представляет собой рекомбинантное гуманизованное антитело к VEGF человека,⁷ которое связывается с этим фактором и нейтрализует его биологическую активность.⁸

Монотерапия бевацизумабом изучалась в исследовании II фазы, проведенном Gynecologic Oncology Group (GOG); в нем участвовали женщины с рецидивом платинорезистентного рака яичников. Частота ответов составила 21 %, а 6-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 40 %.⁹ Отдельное исследование, в котором изучалась комбинация бевацизумаба с ежедневным приемом низкой дозы циклофосфида внутрь, дало сходные результаты.¹⁰ В то же время спонсируемое компанией-производителем исследование было прекращено досрочно из-за высокой частоты (11 %) перфорации ЖКТ.¹¹

Комбинация паклитаксела, карбоплатина и бевацизумаба применяется при раке легкого, однако неизвестно, может ли она использоваться при других новообразованиях. Этот вопрос особенно важен, поскольку показано, что при рецидиве рака яичников бевацизумаб способен вызывать перфорацию ЖКТ, которая может угрожать жизни. С другой стороны, профиль токсичности бевацизумаба при одной опухоли не всегда можно экстраполировать на другую. Кроме того, выдвинута гипотеза, что раннее применение бевацизумаба, когда масса опухоли невелика (особенно после циторедукции с помощью одного цикла химиотерапии), будет переноситься лучше, а риск перфорации ЖКТ будет меньше. Поэтому и было начато настоящее исследование, чтобы определить, может ли эта комбинация применяться при впервые диагностированном раке яичников, уточнить профиль токсичности (особенно касающейся ЖКТ) и выяснить, будет ли она приемлемой настолько, чтобы приступить к III фазе исследований. Результаты настоящей работы обеспечили прочный фундамент для продолжающегося исследования III фазы (GOG218), в котором также проверяется гипотеза о том, что длительное введение бевацизумаба может повысить ВБП (данная гипотеза изучалась и в настоящем исследовании).

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью этого многоцентрового исследования II фазы была оценка токсичности адьювантной химиотерапии, а также определение частоты объективного ответа и ВБП; изучалась комбинация карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба с последующей монотерапией бевацизумабом в качестве поддерживающего лечения.

Больные

Настоящая работа была инициирована исследователями и одобрена Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DF/HCC; США) Scientific Review Committee, а также этическими комитетами участвовавших в нем учреждений. Исследование проведено на базе четырех учреждений и соответствовало местным и федеральным нормам. К участию в исследовании допускались пациентки, подписавшие информированное согласие и соответствующие следующим критериям: возраст не менее 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз рака яичников, маточной трубы, первичного рака брюшины или папиллярной серозной мулловерской опухоли; попытка хирургической циторедукции в анамнезе; стадия IC и выше; общее состояние по шкале Eastern Cooperative Oncology Group 0–2 балла; периферическая нейропатия не выше II степени; ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 мес. Критерии исключения: серьезное системное заболевание в анамнезе, инфаркт миокарда за последние 6 мес., неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность II класса и выше по критериям New York Heart Association, нестабильная аритмия с клиническими проявлениями, которая требовала медикаментозного лечения (в то же время разрешалось участвовать в исследовании женщинам с хронической предсердной аритмией, т. е. фибрилляцией предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией), заболевание периферических сосудов II степени и выше; тромботические осложнения или инсульт в анамнезе; химио- или лучевая терапия в анамнезе; геморрагический диатез, прием антикоагулянтов (допускалось профилактическое применение низкой дозы

варфарина — 1 мг внутрь каждый день при МНО < 1,2), любое продолжающееся кровотечение; признаки опухолевого поражения крупных сосудов по данным КТ; незаживающая хирургическая рана; лечение ингибиторами ангиогенеза в анамнезе; активное психическое заболевание или неврологические нарушения, требующие терапии (допускалась сенсорная нейропатия I степени); метастазы в ЦНС; протеинурия или клинически значимое ухудшение функции почек (если выраженность полуколичественной реакции на белок в моче составляла более 1+, то суточная протеинурия должна была составлять менее 1 г); деменция или серьезное нарушение психического статуса, которое препятствовало пониманию и/или подписанию информированного согласия; гиперчувствительность к полиэтоксильрованному касторовому маслу (Кремофор EL; BASF, Лютвикшафен, Германия); активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция; получение другой экспериментальной терапии. Число нейтрофилов должно было превышать 1500/мкл, тромбоцитов — 100 000/мкл. Показатели щелочной фосфатазы и билирубина должны были составлять менее 1,5 × ВГН (верхняя граница нормы), активность АсАТ < 5 × ВГН, расчетный клиренс креатинина должен был превышать 50 мл/мин. Не включали в исследование также больных, у которых первоначальная хирургическая циторедукция была неудачной и которым была показана интервальная циторедуктивная операция для улучшения результатов лечения (проведение последнего вида операций во время исследования не допускалось).

Все пациентки были зарегистрированы группой Quality Assurance for Clinical Trials при DF/HCC, которая обрабатывала данные согласно Health Insurance Portability and Accountability Act. Перед началом каждого цикла требовалось собрать анамнез, выполнить физикальное исследование, оценить общее состояние, провести общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определить уровень в сыворотке креатинина, общего билирубина, АсАТ, АлАТ, выполнить общий анализ мочи. Противоопухолевый ответ оценивали по уровню CA-125, а также КТ по меньшей мере живота и таза; оценку проводили каждые три цикла, а в период поддерживающей терапии — каждые 3 мес. до завершения исследования. Настоящее исследование конкурировало с исследованием DF/HCC, в котором изучалась интраперитонеальная химиотерапия и в которое предпочтительно включали больных после оптимальной резекции опухоли.

Терапия и снижение дозы

После операции карбоплатин и паклитаксел вводили каждый 21-й день одновременно с бевацизумабом (6–8 циклов). Бевацизумаб был получен непосредственно от Genentech. Его не вводили в первом цикле, а также сразу после операций. Поддерживающая терапия бевацизумабом длилась 1 год. Перед большими операциями лечение бевацизумабом приостанавливали на 4–6 нед., а перед малыми плановыми операциями — на 2 нед.

Бевацизумаб разводили 0,9% раствором натрия хлорида. Первая инфузия продолжалась 90 мин, скорость последующих инфузий увеличивали, однако их длительность должна была составлять минимум 30 мин. Перед введением паклитаксела была предусмотрена премедикация дексаметазоном: 20 мг внутрь за 14 и 7 ч до инфузии. Инфузия выполнялась с помощью системы со встроенным фильтром (диаметр пор не более 0,22 мкм) и длилась 3 ч. Во всех учреждениях использовали премедикацию дексаметазоном за 12 и 7 ч. Карбоплатин вводили посредством в/в инфузии в течение 1 ч; дозу вычисляли по формуле Calvert в зависимости от клиренса креатинина (последний рассчитывали по формуле Jelliffe). Карбоплатин (площадь под фармакокинетической кривой равна 5) считается стандартом терапии в институте DF/HCC; допускается добавление к нему новых препаратов, обладающих гематологической токсичностью, однако не предполагалось, что бевацизумаб будет усиливать такую токсичность. Также проводилась стандартная сопроводительная терапия без использования гемопоэтических факторов роста.

Снижение дозы вследствие гематологической токсичности основывалось на параметрах гемограммы ко времени проведения очередного цикла: абсолютное число нейтрофилов должно было составлять не менее 1000/мкл, тромбоцитов — не менее 100 000/мкл. При абсолютном числе нейтрофилов 750–1000/мкл назначали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; если этот показатель не достигал 750/мкл, введение химиопрепаратов откладывали. При числе тромбоцитов 60 000–90 000/мкл дозу карбоплатина снижали до достижения площади под фармакологической кривой,

равной 4; при содержании тромбоцитов менее 60 000/мкл введение карбоплатина откладывали. Введение бевацизумаба приостанавливали при числе тромбоцитов менее 75 000/мкл. Если гематологическая токсичность сохранялась более 35 дней, пациентку исключали из исследования. Что касается негематологической токсичности, то дозу паклитаксела разрешалось последовательно снижать до 135 и 100 мг/м² при нейропатии II степени и выше; разрешалось также одно снижение дозы до 135 мг/м² при гепатотоксичности II степени. Для предупреждения осложнений, связанных с инфузиями бевацизумаба, использовали премедикацию и более медленное введение. При любой токсичности III степени или любых тромбоэмболических осложнениях со стороны артерий бевацизумаб отменяли.

При гепатотоксичности III степени химиотерапию приостанавливали до ослабления этого нежелательного явления до I степени и ниже. Если в следующем цикле гепатотоксичность III степени возобновлялась, препарат отменяли. Лечение бевацизумабом разрешалось, если выраженность протеинурии не превышала 3+. В случаях, когда исследование мочи с помощью диагностических полосок давало результат 2+, необходимо было собрать суточную мочу и не вводить препарат до тех пор, пока суточная протеинурия не опустится до 2 г и менее. Если этого не происходило в течение 2 мес. или развивался нефротический синдром (нежелательное явление IV степени), бевацизумаб отменяли. При других видах токсичности III–IV степени, а также при возникновении артериальных тромбоэмболий пациентку исключали из исследования. Больным с венозными тромбоэмболиями, возникшими на фоне изучаемого лечения, разрешали принимать участие в исследовании при условии терапии антикоагулянтами и наличия следующих критериев: стабильное МНО (2–3), отсутствие в прошлом геморрагических осложнений III–IV степени, а также отсутствие опухолевого поражения крупных сосудов на любой из выполненной в прошлом томограмме.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участниц		
Показатель	Пациентки (n = 62)	
	абс.	%
Возраст, лет		
Медиана	58	
Диапазон	18–77	
Наблюдение, мес.		
Медиана	17	
Диапазон	1–26	
Общее состояние, баллы		
1	42	68
2	20	32
Стадия рака		
Ранняя	6	10
III	43	69
IV	13	21
Источник опухоли		
Яичник	45	73
Первичный рак брюшины	10	16
Маточная труба	4	8
ПСРМ	3	5
Гистологический тип		
Папиллярный серозный рак	43	69
СЗМО	7	11
Смешанные опухоли	6	10
Эндометриоидный рак	3	5
Светлоклеточный рак	3	5
Степень злокачественности		
III	50	81
II	7	11
I	3	5
Неизвестна	2	3
Циторедукция ^a		
Оптимальная	49	79
Субоптимальная	13	21

Сокращения: ПСРМ — папиллярный серозный рак матки; СЗМО — смешанная злокачественная мулловская опухоль.
^a В категорию субоптимальной резекции включены пациентки, которым операция не была выполнена из-за IV стадии заболевания (n = 3).

Токсичность

Токсичность оценивали по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 3.0. Серьезные нежелательные явления представляли на рассмотрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, Genentech Drug Safety и всех участвующих в работе исследователей.

Противоопухолевый ответ

ВБП оценивали по томограмме и уровню СА-125 в крови каждые 3 мес.; измерения начинали с момента вступления в исследование. Противоопухолевый ответ оценивали по критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST),¹² а биохимический ответ — по критериям Rustin, согласно которым уровень СА-125 должен был дважды понизиться на 50 %.¹³

Статистический анализ

Планируемый объем выборки составил 62 пациентки. Изначально было набрано 17 больных, после чего набор приостановили, чтобы оценить летальность, обусловленную тромбоэмболиями, осложнениями со стороны артерий и перфорацией ЖКТ. При обнаружении 5 и более таких событий исследование было бы прекращено. Вероятность пропустить такие побочные эффекты составила $p = 0,025$, если бы истинная частота равнялась 50 %, и $p = 0,126$, если бы истинная частота составила 40 %. Общая выживаемость (ОВ) и ВБП рассчитывали по методу Каплана — Мейера, а 95%-й доверительный интервал (ДИ) вычисляли с использованием точно биномиального распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

С марта 2005 г. по февраль 2007 г. в исследование было включено 62 пациентки, данные которых соответствовали критериям, а опухолевые очаги были пригодны для оценки. Все больные завершили все запланированные циклы химиотерапии. Было проведено 364 цикла химиотерапии и 556 — поддерживающей терапии. 13 (21 %) пациенток получили более 6 циклов химиотерапии (пятеро получили 7 циклов, восемь — 8 циклов) из-за постоянно повышенного, хотя и снижающегося уровня СА-125, а также плохих прогностических факторов.

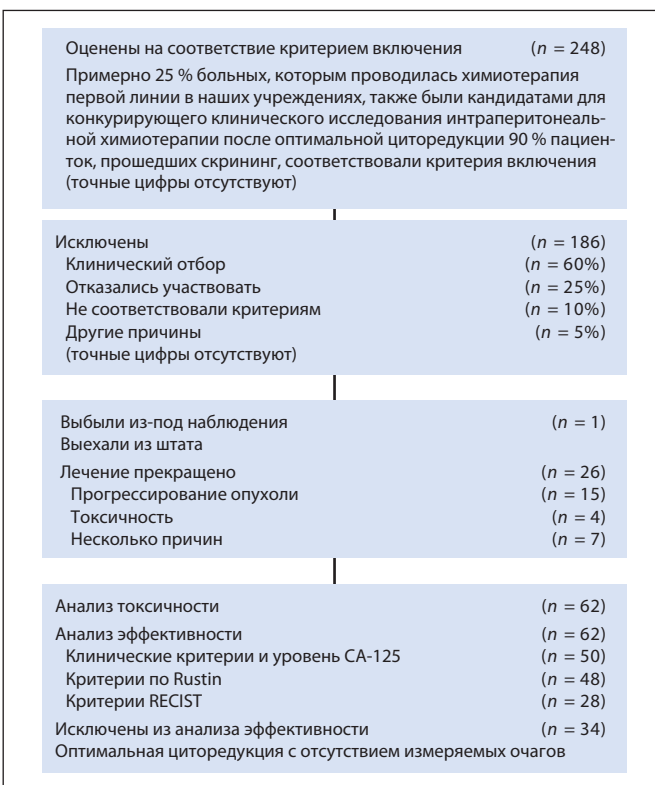


Рис. 1. Диаграмма CONSORT

Характеристики участниц представлены в табл. 1. Несмотря на то что данное исследование было предназначено для больных с субоптимальной циторедукцией и для этой группы женщин существовало конкурирующее исследование II фазы интраперитонеальной химиотерапии, у большинства (79 %) пациенток, включенных в наше исследование, циторедукция была оптимальной. Это отражает типичную частоту оптимальной циторедукции (примерно 80 %) для наших учреждений и, следовательно, не является ошибкой отбора. Однако перед началом химиотерапии требовалось выполнить КТ, и как она показала, при операции остаточная опухоль в значительной степени оставалась недооцененной: у многих участниц (45 %) на исходных томограммах определялись измеряемые очаги (более 1 см по данным спиральной КТ). Таким образом, в этих случаях резекция была субоптимальной.

Токсичность можно было оценить у всех участниц, а противоопухолевый ответ — у 28 (рис. 1). Две (3 %) женщины отозвали согласие. Одну пациентку с дивертикулитом в анамнезе исключили, когда стали доступны сведения о перфорации ЖКТ, еще одна пожелала прервать поддерживающую терапию вследствие необходимости выполнения незапланированного протезирования тазобедренного сустава. Лапаротомия типа «second-look» выполнена только в 2 случаях; в обоих из них она прошла без осложнений и дала отрицательный результат.

Токсичность

Токсичность для двух фаз исследования (полихимиотерапии и монотерапии бевацизумабом) представлена в табл. 2 и 3. Как и ожидалось, комбинация паклитаксела и карбоплатина в целом переносилась хорошо. Видимого усиления токсичности при добавлении бевацизумаба не произошло.

Таблица 2. Токсичность химиотерапии (364 цикла)					
Токсичность	Максимальная выраженность токсичности у пациентки, n				Общее число больных
	I	II	III	IV	
Гематологическая					
Нейтропения	7	4	4	10	25
Анемия	36	5	2	0	43
Тромбоцитопения	7	2	2	2	13
Фебрильная нейтропения	0	1	1	0	2
Негематологическая					
Боль в костях и мышцах ^a	34	12	3	0	49
Метаболические расстройства ^a	18	16	8	0	42
Кровотечения	46	1	0	0	47
Алопеция	8	45	0	0	53
Нейропатия	31	6	4	0	41
Лабораторные признаки нарушения функции печени	18	1	0	1	20
Кашель или одышка	18	2	0	0	20
Рвота	13	5	2	0	20
Аллергические реакции ^b	1	1	4	0	6
Гипертензия	1	3	6	0	10
Тромбоэмболия	0	0	0	2	2
Сердцебиение	3	0	0	0	3
Протеинурия	5	1	0	0	6
Перфорация ЖКТ	1	0	0	1	2

ПРИМЕЧАНИЕ. Помимо перечисленных хотя бы в одном случае отмечены следующие нежелательные явления III степени: обездвиживание (n = 1), слабость (n = 1), мукозит (n = 1) и сыпь (n = 1). Токсичность оценивалась по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 3).
^a Суммарные данные из разных регионов или источников.
^b Все аллергические реакции были связаны с приемом паклитаксела.

Таблица 3. Токсичность поддерживающей терапии бевацизумабом (556 циклов)					
Токсичность	Максимальная выраженность токсичности у пациентки, n				Общее число больных
	I	II	III	IV	
Гематологическая					
Нейтропения	3	1	1	0	5
Анемия	12	0	0	0	12
Тромбоцитопения	4	0	1	1	6
Негематологическая					
Боль в костях и мышцах ^a	25	14	3	0	42
Метаболические расстройства ^a	24	6	2	0	32
Кровотечения	31	0	0	0	31
Слабость	33	7	0	0	40
Сыпь или отек	9	2	0	0	11
Дисфония	10	0	1	0	11
Гипертензия	9	7	5	0	21
Протеинурия	4	5	2	0	11
Нарушения общего состояния	3	0	0	0	3
Сердцебиение	2	0	0	0	1
Аллергические реакции	1	0	0	0	1
Тромбоэмболия	0	0	0	0	0
Перфорация ЖКТ	0	0	0	0	0

ПРИМЕЧАНИЕ. Помимо перечисленных хотя бы в одном случае отмечены следующие нежелательные явления III степени: инфекция (n = 1) и обморок (n = 1). Токсичность оценивалась по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 3).
^a Суммарные данные из разных регионов или источников.

Лечение, предусмотренное протоколом исследования, было прекращено вследствие токсичности у 4 (6 %) женщин: нейротоксичность с поражением вегетативной нервной системы, двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии, осложнившая раневую инфекцию и эмпиему, перфорация носовой перегородки. В 2 случаях имело место замедленное заживление ран. Обе раны не заживали до окончания химиотерапии. Не было артериальных тромбозов, серьезных кровотечений и летальных исходов, связанных с терапией. Причиной аллергических реакций был бевацизумаб (три реакции I степени у одной пациентки) и паклитаксел (n = 11; пять реакций III степени, две — II степени и четыре — I степени у 6 больных), но не карбоплатин.

Во время химиотерапии 8 женщинам потребовалось снизить дозу. Доза паклитаксела снижалась 9 раз у 8 пациенток, доза карбоплатина — 4 раза у 3 пациенток. В период поддерживающей терапии не введено 20 запланированных доз 14 больным.

Хотя гематологическая токсичность встречалась часто, она редко сопровождалась осложнениями; так, фебрильная нейтропения наблюдались лишь у 2 пациенток. Протокол исследования не запрещал использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; регламентировались только отсрочка введения препарата и снижение дозы. Пяти больным вводился филграстим (n = 1) или пегфилграстим. Эпизоды тяжелой тромбоцитопении на фоне монотерапии бевацизумабом представляли собой позднюю гематологическую токсичность карбоплатина. Тромбозы диагностированы у 10 % пациенток, но они успешно поддавались лечению антикоагулянтами. Через несколько месяцев от начала исследования в протокол было внесено изменение, согласно которому разрешался и поощрялся профилактический прием аспирина в фазу поддерживающей терапии.

Отмечено 2 случая перфорации ЖКТ. Одна больная поступила с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии, но на КТ неожиданно было обнаружено скопление газа в жировой клетчатке брыжейки. Это расценили как признак текущей инфекции или, менее вероятно, недостаточности

Таблица 4. Ответ на химиотерапию у всех больных, завершивших более двух циклов химиотерапии			
Ответ	Число пациенток		
	абс.	%	95% ДИ
Клинический ответ и ответ по уровню СА-125 (n = 62)	50	81	71–92
Критерии Rustin (n = 50)			
Общая частота ответа	48	94	86–99
Полный ответ	38	75	62–87
Частичный ответ	10	20	10–34
Стабилизация заболевания	2	4	1–14
Прогрессирование заболевания	0	0	0–7
Критерии RECIST (n = 60)			
Общая частота ответа	45	75	62–85
Полный ответ	14	23	13–36
Частичный ответ	31	52	38–65
Стабилизация заболевания	15	25	15–37
Прогрессирование заболевания	0	0	0–6

ПРИМЕЧАНИЕ. Частота клинического ответа отражает число больных, находящихся на момент окончания химиотерапии в ремиссии (отсутствие клинических признаков опухоли и нормальный уровень СА-125; анализ всей когорты по принципу «intent-to-treat»). Более строгие критерии ответа (RECIST и Rustin — двукратное снижение уровня СА-125 на 50 %) показаны со знаменателем. Двое пациенток отозвали согласие, но их включили в анализ по принципу «intent-to-treat», поскольку они согласились оставаться под наблюдением, хотя и не принимали бевацизумаб, у 12 участниц уровень СА-125 исходно был нормальным, у 2 женщин отсутствовали томограммы, т. к. эти больные выбыли из исследования вследствие токсичности (тромбозомболия легочной артерии и нейропатия).

анастомоза без клинических последствий. У второй пациентки развилась тяжелая перфорация ЖКТ, которая потребовала хирургического лечения и пребывания в отделении интенсивной терапии с введением вазопрессорных средств длительностью более 1 нед. При лапаротомии место перфорации не было обнаружено; персистирующая опухоль также не выявлена (подтверждено гистологически). Ни одна из пациенток не умерла. Больные с перфорацией ЖКТ и нефротическим синдромом прекращали терапию, предусмотренную исследованием.

Антигипертензивная терапия (препарат первой линии — лизиноприл) была необходима 27 (44 %) пациенткам, однако лишь в 2 случаях потребовалось назначить более одного препарата. У одной больной развился преходящий и полностью обратимый нефротический синдром. Случаев обратимого синдрома гипертензивной лейкоэнцефалопатии не отмечено.

Отмена поддерживающей терапии была обусловлена прогрессированием заболевания (n = 15; 24 %), токсичностью (n = 4; 6 %) или несколькими другими причинами (n = 7; 11 %). Чаще всего упоминалась такая причина, как непереносимая миалгия — умеренная, но непрекращающаяся (отмечена у 10 % пациенток).

Таблица 5. Результаты поддерживающей терапии (n = 58)		
Результат	Число пациенток	
	абс.	%
Выбыли из исследования до начала поддерживающей терапии	4	6
Завершили 18 циклов поддерживающей терапии	29	47
Завершили курс терапии, но уровень СА-125 стал повышаться	2	3
Причина прекращения поддерживающей терапии		
Прогрессирование заболевания	16	26
Несколько причин*	7	11
Токсичность	4	6

ПРИМЕЧАНИЕ. Процентные доли приведены в расчете на всю исследованную выборку. Расчетная медиана ВВП равнялась 29,8 мес., нижняя граница 95% ДИ составила 17,3 мес., верхнюю границу вычислить было невозможно. Медиана общей продолжительности жизни еще не достигнута.

* У 5 пациенток со стабилизацией заболевания поддерживающая терапия была прекращена по их решению или решению лечащего врача, одна больная была исключена вследствие стоматологической процедуры, еще одна выбыла из-под наблюдения.

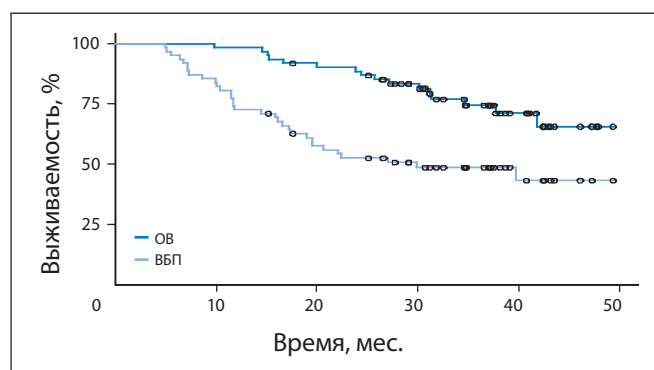


Рис. 2. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВВП). В анализ включены все пациентки, подлежащие оценке; 2 больных отозвали согласие, у 12 — изначально уровень СА-125 был в норме, у 2 — отсутствовали томограммы

Эффективность

Результаты лечения приведены в табл. 4 и 5, ОВ и ВВП изображены на рис. 2. К концу химиотерапии у 96 % больных (95 % ДИ 90–99 %) получен хотя бы частичный ответ по клиническим и радиологическим критериям и имелся нормальный уровень СА-125 (< 35 ед./мл). При объединении формальных критериев Rustin и RECIST общая частота ответа составила 76 % (95 % ДИ 69–87 %); полный ответ подтвержден у 13 (21 %) пациенток, частичный — у 34 (55 %), стабилизация заболевания — у 13 (21 %). Ни одного случая прогрессирования рака яичников на фоне химиотерапии не отмечено.

Расчетная медиана ВВП равнялась 29,8 мес., нижняя граница 95% ДИ составила 17,3 мес., верхнюю границу вычислить было невозможно. Медиана общей продолжительности жизни еще не достигнута.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как лидирующая причина смертности от злокачественных опухолей женских половых органов в США рак яичников остается «безмолвным убийцей» для слишком многих женщин, и наибольший приоритет в онкогинекологии имеет разработка более эффективного лечения. Поскольку растет число свидетельств о том, что ингибиторы ангиогенеза особенно активны при раке яичников, мы исследовали добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии. В этой статье мы показали, что комбинация карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба хорошо переносится и дает высокую частоту ремиссий. Хотя у тщательно отобранных пациенток интраперитонеальная химиотерапия дает более высокую ОВ, в случаях рецидива в/в введение карбоплатина и паклитаксела представляет собой удобный режим с хорошей переносимостью и предсказуемой токсичностью, который идеально подходит для сочетания с новыми биопрепаратами.

Помимо добавления к цитостатикам бевацизумаба мы ввели фазу поддерживающего лечения бевацизумабом в монорежиме. Существует четыре основные причины для изучения длительного воздействия бевацизумаба, несмотря на недоказанность его положительного действия при этом заболевании и, одновременно, увеличение риска и стоимости лечения. Первая причина механистическая: хотя бевацизумаб вызывает апоптоз, он считается биопрепаратом и для обеспечения длительного подавления роста опухоли необходимо его продленное введение. Вторая причина — доклиническая: в доклинических исследованиях рака яичников (внутрибрюшинная мышьяная модель SKOV-3) антитело A4.6.1, блокирующее функцию VEGF, замедляло подкожный рост опухоли SKOV-3 примерно в 20 раз по сравнению с контро-

лем ($p < 0,05$), а в пределах 2–3 нед. после отмены А4.6.1 у мышей развивался выраженный асцит и резко нарастала масса опухоли.¹⁴ Третья причина связана с клинической парадигмой: в исследованиях других солидных опухолей лечение продолжали до прогрессирования, и сегодня большинство специалистов считают, что лучшее качество жизни дает непрерывная, а не прерывистая паллиативная химиотерапия.¹⁵ Наконец, в GOG178, преждевременно закрытом рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном роли поддерживающей химиотерапии паклитакселем, обнаружено значительное повышение ВВП.¹⁶ У больных с поздними стадиями рака яичников ВВП считается одним из наиболее важных показателей. Несмотря на эту точку зрения, поддерживающая терапия не должна считаться стандартом лечения, пока в рандомизированных контролируемых исследованиях не будут получены окончательные данные в ее пользу.

Главный приоритет для исследователей бевацизумаба при раке яичников имеет предупреждение перфорации ЖКТ. Частота перфорации ЖКТ в нашем исследовании (3 %) близка к этому показателю у больных метастатическим раком толстой кишки (2,4 %).^{11,17-19} Для больных с рецидивами рака яичников разработан ряд мер по снижению риска перфорации ЖКТ, в т. ч. ограничение числа предшествующих линий химиотерапии и исключение опухолевого поражения стенки кишки.²⁰ Тем не менее при рецидивах часто встречаются трансмуральные метастазы, поэтому оптимальный и наиболее безопасный период для назначения бевацизумаба — это, по-видимому, время проведения химиотерапии первой линии.

Micha et al.²¹ сообщают о близкой общей частоте ответа (80 %) при использовании идентичной схемы, включавшей паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб, в качестве первичной индукционной терапии; токсичность тоже была аналогичной. Традиционно в клинических исследованиях, посвященных химиотерапии первой линии при раке яичников, частота ответа не определяется, поскольку считается, что после операции измеряемые очаги отсутствуют. Однако накапливается все больше информации о том, что после оптимальной циторедукции (диаметр опухоли после операции менее 1 см) часто имеется поддающаяся оценке измеряемая опухоль, если КТ проводится до адъювантной химиотерапии. Результаты нашего исследования подтверждают результаты GOG158, которое при лечении 792 больных продемонстрировало, что карбоплатин + паклитаксел не уступают цисплатину + паклитаксел.²²

Химиотерапия первой линии, состоящая из карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба, с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом высокоактивна, но продолжает оставаться экспериментальным методом лечения. Этот метод терапии применим у ранее нелеченных женщин с распространенным раком яичников. Для уточнения эффек-

тивности при раке яичников бевацизумаба в комбинации с цитостатиками и в качестве поддерживающей терапии необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

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: Richard T. Penson, Genentech (C) **Консультант или советник:** Richard T. Penson, AstraZeneca (C); Don S. Dizon, Bristol-Myers Squibb (C), Genentech (C); Ursula A. Matulonis, Genentech (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Don S. Dizon, Genentech **Средства на исследование:** Richard T. Penson, Genentech, DARA BioSciences, MGI Pharma, Bayer Pharmaceuticals, CuraGen, PDL BioPharma, Endocyte; Don S. Dizon, Genentech; Neil S. Horowitz, Genentech; Ursula A. Matulonis, Genentech; Susana M. Campos, Genentech **Обязательство эксперта:** Richard T. Penson, Aventis Pharma v Apotex (C) **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Richard T. Penson
Финансовая поддержка: Richard T. Penson
Административная поддержка: Richard T. Penson, Maria R. Roche
Предоставление материалов исследования или больных: Richard T. Penson, Don S. Dizon, Stephen A. Cannistra, Carolyn N. Krasner, Suzanne T. Berlin, Neil S. Horowitz, Paul A. DiSilvestro, Ursula A. Matulonis, Susana M. Campos
Сбор и обработка данных: Richard T. Penson, Maria R. Roche, Modjolie A. King
Анализ и интерпретация данных: Richard T. Penson, Stephen A. Cannistra, Hang Lee, Susana M. Campos
Подготовка рукописи: Richard T. Penson, Stephen A. Cannistra, Ursula A. Matulonis, Hang Lee, Susana M. Campos
Окончательное одобрение рукописи: Richard T. Penson, Don S. Dizon, Stephen A. Cannistra, Maria R. Roche, Carolyn N. Krasner, Suzanne T. Berlin, Neil S. Horowitz, Paul A. DiSilvestro, Ursula A. Matulonis, Hang Lee, Modjolie A. King, Susana M. Campos

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43-66, 2007
- Cannistra SA: Cancer of the ovary. N Engl J Med 351:2519-2529, 2004
- Cannistra S, McGuire W: Progress in the management of gynecologic cancer. J Clin Oncol 25:2865-2866, 2007
- US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: United States cancer statistics. <http://apps.ncccd.cdc.gov/uscs/>
- Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, et al: Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 20:177-181, 1999

- Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, et al: Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: Significance in ovarian cancer. Clin Cancer Res 8:3193-3197, 2002
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al: Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 57:4593-4599, 1997
- Kim KJ, Li B, Houck K, et al: The vascular endothelial growth factor proteins: Identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. Growth Factors 7:53-64, 1992
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A

Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 25:5165-5171, 2007

- Garcia AA, Oza AM, Hirte H, et al: Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. J Clin Oncol 23:455S, 2005 (suppl 16S; abstr 5000)
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 25:5180-5186, 2007
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Re-

search 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. Rustin GJ, Bast RC Jr, Kelloff GJ, et al: Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 10:3919-3926, 2004

14. Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB: Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: Inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 153:1249-1256, 1998

15. Penson RT, Shannon KE, Sharpless NE, et al: Ovarian cancer: An update on genetics and therapy. *Compr Ther* 24:477-487, 1998

16. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced

ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 21:2460-2465, 2003

17. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 26:76-82, 2008

18. Genentech: Avastin (bevacizumab), product insert. Code Revision, 2006. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>

19. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al: Bevacizumab combination therapy in recurrent, plati-

num-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 107:83-89, 2006

20. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG: Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 107:118-123, 2007

21. Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al: A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17:771-776, 2007

22. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21:3194-3200, 2003



Индукционная химиотерапия и цетуксимаб при местнораспространенном плоскоклеточном раке головы и шеи: результаты проспективного исследования II фазы

Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, William N. William Jr, Bonnie S. Glisson, Heather Y. Lin, Jan S. Lewin, Lawrence E. Ginsberg, Katharine A. Gillaspay, Erminia Massarelli, Lauren Byers, Scott M. Lippman, Waun K. Hong, Adel K. El-Naggar, Adam S. Garden, Vassiliki Papadimitrakopoulou

Departments of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, Head and Neck Surgery, Radiation Oncology, Biostatistics, Radiology, and Pathology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.

Получено 24 марта 2009 г.; одобрено 17 июля 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 16 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано в рамках Specialized Program of Research Excellence in Head and Neck Cancer грантом № P50 CA97007 от Национального института рака США и в рамках Clinician Investigator Program in Translational Research грантом № K12 CA88084 (F.C.H.).

Дополнительная поддержка получена от The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center: грант № CA 16672, Bristol-Myers Squibb Oncology Investigator Initiated Trials program и грант № CS 2004-00011435 WC от Imclone Systems.

M.S.K. и F.C.H. внесли одинаковый вклад в эту работу.

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 Merrill S. Kies, MD, 1515 Holcombe Blvd, Unit 432, Houston, TX 77030; e-mail: mkies@mdanderson.org.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2801-8/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0425

РЕФЕРАТ

Цель

Для того чтобы оценить эффективность комбинации цетуксимаба с химиотерапией у больных с поражением регионарных лимфоузлов, проведено исследование II фазы, посвященное индукционной химиотерапии (ИХТ), которая состояла из 6 еженедельных циклов паклитаксела 135 мг/м² и карбоплатина (площадь под фармакокинетической кривой, AUC = 2) с введением цетуксимаба в дозе 400 мг/м² в 1-ю неделю и затем по 250 мг/м² (PCC).

Характеристики больных и методы исследования

Лечение и оценка клинического и радиографического ответа проведены 47 больным плоскоклеточным раком головы и шеи (T1–T4, N2b/c/3), ранее не получавшим лечение (41 — с первичным раком ротоглотки; 33 — мужского пола, 14 — женского пола; медиана возраста 53 года; общее состояние от 0 до 1 балла). После ИХТ больные получали местное лечение, которое включало либо лучевую терапию, либо одновременную химиолучевую терапию, либо хирургическое лечение, в зависимости от стадии заболевания и расположения опухоли.

Результаты

После проведения ИХТ по схеме PCC у 9 (19%) больных достигнут полный ответ, у 36 (77%) — частичный. Наиболее частым проявлением токсичности III–IV степени была кожная сыпь (45%) и нейтропения (21%) без лихорадки. Медиана срока наблюдения составила 33 мес., за это время регионарное или системное прогрессирование заболевания выявлено у 6 больных. 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 87 (95%-й доверительный интервал [ДИ] 78–97%) и 91% (95% ДИ 84–99%) соответственно. Установлено, что наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа, выявленного в 12 (46%) из 26 биоптатов, связано с улучшением ВБП ($p = 0,012$) и ОВ ($p = 0,046$).

Заключение

ИХТ, состоящая из еженедельных циклов PCC, с последующей местной терапией, выбранной в зависимости от группы риска, — осуществимый, эффективный и хорошо переносимый режим лечения. Учитывая обнадеживающие показатели ВБП, стратегия последовательного лечения требует дальнейшего изучения. Больные с ВПЧ-положительными опухолями имеют наилучший прогноз.

J Clin Oncol 28:8-14. © 2009 American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

У большинства больных с плоскоклеточным раком головы и шеи заболевание выявляется в стадии III или IV M0, и основная задача лечения заключается в локорегионарном контроле. Риск отдаленных метастазов коррелирует с локализацией и числом пораженных на момент постановки диагноза лимфоузлов. Поскольку наиболее эффективные программы одновременной химиолучевой терапии улучшили локальный контроль, возможно увеличение риска отдаленных рецидивов заболевания с 30 до 40%, особенно у больных с поражением лимфоузлов N2–N3.¹⁻⁴

В некоторых исследованиях и метаанализах^{5,6} продемонстрировано, что индукционная

химиотерапия (ИХТ) как компонент первичного лечения уменьшает частоту отдаленных метастазов. Кроме того, в недавнем рандомизированном исследовании III фазы, в котором проведено сравнение трехкомпонентной схемы ИХТ, включавшей таксан, препараты платины и фторурацил, с двухкомпонентными платиносодержащими схемами ИХТ с фторурацилом, продемонстрировано, что применение трехкомпонентной схемы позволило повысить ответ опухоли на лечение и достичь более высоких показателей общей выживаемости (ОВ).^{8,9} Эффективность ИХТ с последующей одновременной химиолучевой терапией в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях.¹⁰

В предыдущих исследованиях показана осуществимость и эффективность 6-недельного цикла ИХТ паклитакселом и карбоплатином до проведения химиолучевого лечения. Применение этой схемы позволило достичь высоких показателей полного (35 %) и общего ответа (87 %) на лечение до начала последующей химиолучевой терапии, 3-летняя ОВ составила 70 %.¹¹ Добавление таргетной терапии цетуксимабом, направленной против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), вероятно, увеличивает локальный контроль заболевания и ОВ больных, получающих лучевую терапию,¹² и ОВ больных с рецидивами или отдаленными метастазами, получающих химиотерапию в виде комбинации препаратов платины и фторурацила.¹³

Мы предположили, что добавление цетуксимаба в еженедельную ИХТ паклитакселом и карбоплатином (РСС) будет эффективным и хорошо переносимым режимом для ранее не получавших лечения больных с множественными регионарными метастазами в лимфоузлы шеи и риском отдаленных метастазов. Дизайн исследования также предусматривал варьирование интенсивности радикального локорегионарного лечения в зависимости от степени риска рецидива с целью добиться локального и регионарного контроля над заболеванием с приемлемыми отдаленными побочными эффектами.

ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения и определение стадии заболевания

С февраля 2005 г. по декабрь 2005 г. проводился набор в исследование ранее не получавших лечение больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком головы и шеи IVA или IVB стадии и поражением регионарных лимфоузлов N2b/c или N3 (полость рта, ротоглотка, гортань, гортаноглотка и носоглотка). Необходимым требованием были нормальные показатели функции гемопоза, печени и почек. Больных после радикального первичного хирургического лечения из исследования исключали. Наблюдение продолжалось до августа 2008 г. Для определения стадии заболевания применяли физикальное исследование, панэндоскопию и КТ головы и шеи. Протокол исследования и информированное согласие одобрены независимым комитетом The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.

Лечение

В соответствии с протоколом исследования больные должны были получать РСС с последующим радикальным местным лечением: только лучевая терапия при опухоли T1–T2, одновременная химиолучевая терапия при T3–T4 или только хирургическое лечение, если первичная опухоль располагалась в ротовой полости (рис. 1). Выбор варианта радикального лечения не зависел от ответа на ИХТ, но с учетом токсичности химиотерапии и мнения лечащего врача допускались изменения. Например, при крупной первичной опухоли основания языка T2 с эндофитным ростом врач мог выбрать одновременную химиолучевую терапию.

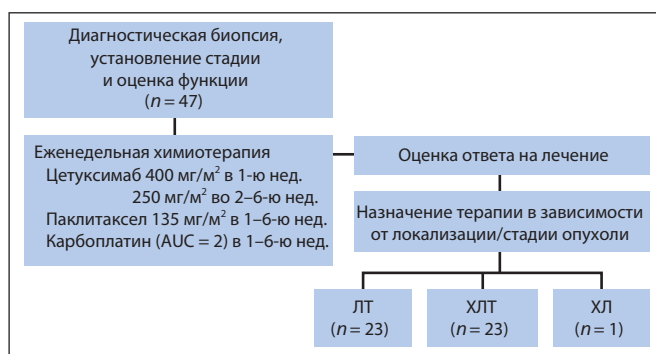


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. ХЛТ — химиолучевая терапия; ЛТ — лучевая терапия; ХЛ — хирургическое лечение

ИХТ. Нагрузочная доза цетуксимаба составляла 400 мг/м² в/в; затем еженедельно проводились инфузии цетуксимаба 250 мг/м² и паклитаксела 135 мг/м² с последующим введением карбоплатина (площадь под фармакокинетической кривой, AUC = 2); премедикация была обычной. Такую терапию проводили 6 нед. подряд. Для начала очередного цикла требовалось, чтобы абсолютное число нейтрофилов составляло не менее 1500/мкл, тромбоцитов — не менее 100 000/мкл. Допускалось применение в середине недели филграстима (5 мг/кг подкожно в 3-й и 4-й дни).

При возникновении фебрильной нейтропении, а также в случаях, когда в течение 2 нед. абсолютное число нейтрофилов не превышало 1500/мкл, тромбоцитов — 100 000/мкл, химиотерапию отменяли. При периферической нейропатии II степени дозу паклитаксела сокращали до 90 мг/м².

Дозу цетуксимаба снижали на 1 и 2 уровня (200 и 150 мг/м² соответственно) в случае резко выраженной сыпи (III степень). Если сыпь не проходила в течение 2 нед., препарат отменяли. Цетуксимаб можно было вводить даже во время отсрочки применения цитостатиков, однако его отмену проводили одновременно с другими препаратами.

Лучевая терапия. Лучевую терапию начинали через 2–3 нед. после ИХТ. Объем мишени определялся локализацией опухоли и стадией заболевания на момент постановки диагноза. Метод облучения и выбор объема мишени подробно описаны ранее.¹⁴ Допускалось применение как трехмерной конформной лучевой терапии, так и лучевой терапии с модуляцией интенсивности. При стадии T1 к макроскопическому объему опухоли с краями подводилась доза 66 Гр за 30 фракций, при T2–T4 — 72 Гр за 40 фракций с одновременным бустом.¹⁵ Запланированная общая длительность лучевой терапии составляла 6 нед.

Одновременная химиолучевая терапия. Согласно протоколу, цисплатин (100 мг/м²) вводили в/в в 1-й и 22-й дни цикла с соответствующей противорвотной и инфузионной терапией. При абсолютном числе нейтрофилов менее 1000/мкл или тромбоцитов менее 75 000/мкл введение цисплатина откладывали до восстановления этих показателей более 1000/мкл и более 75000/мкл соответственно, затем назначали полную дозу этого препарата. Дозу цисплатина снижали до 60 мг/м² при нейротоксичности II степени, при III степени введение препарата прекращали; еще одной причиной уменьшения дозы была почечная недостаточность. По усмотрению лечащего врача допускалось еженедельное введение цисплатина в дозе 30 мг/м². При непереносимости цисплатина или развитии после РСС периферической нейропатии II степени применяли еженедельное введение карбоплатина (AUC = 2).

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение рекомендовалось при наличии после химиолучевой терапии остаточной опухоли в месте ее первичной локализации или на шее.

Токсичность

Нежелательные явления оценивали по критериям Common Terminology Criteria of Adverse Events, версия 3; выраженность инфузионных реакций — по критериям для аллергических реакций/гиперчувствительности.

Дополнительные исследования

До начала лечения с согласия больных проводили дополнительную биопсию для определения генетического профиля опухоли и других исследований. Образцы крови для протеомных исследований (по 10 мл каждый) брали до начала лечения, на 1-й неделе, в период оценки ответа на индукционную терапию и через 3 мес. после завершения полного курса лечения, включая местное лечение, такое как лучевая терапия или хирургическое лечение. Дополнительные исследования представлены в отдельной статье.

Функциональная оценка

Функциональные результаты оценивали до начала лечения и через 6, 12 и 24 мес. В частности, выполняли модифицированное исследование глотания с бариевой взвесью, проводимое по описанному ранее стандарту.¹⁶ Аспирацию оценивали в соответствии со шкалой пенетрации-аспирации,¹⁷ используя пробу с 10 мл жидкой бариевой взвеси (значение 6 баллов и более рассматривали как аспирацию). Оценку общего состояния по шкале для больных с онкологическими заболеваниями головы и шеи¹⁸ проводили при каждом исследовании глотания, а пациентам, пропустившим это исследование, по почте высылали соответствующий опросник.

Исследования на ВПЧ и EGFR

Ткань опухоли, пригодная для определения ДНК вируса папилломы человека 16-го типа (ВПЧ-16), имелась у 26 из 47 больных. Парафиновые блоки фиксированных в формалине тканей исследовали методом гибридизации *in situ* на ДНК ВПЧ с помощью автоматизированного устройства BenchMark (Ventana, США) согласно рекомендациям производителя. Использовался набор Ventana INFORM HPV III Family 16 Probe, включавший меченые генетические зонды для генотипов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 66). Выявляли положительную экспрессию в ядре опухолевых клеток путем положительного и отрицательного контроля. Кроме того, выполняли иммуногистохимическое исследование на EGFR; экспрессию этого белка оценивали полуколичественно по интенсивности и локализации окраски в опухолевых клетках.

Оценка лечения и статистический анализ

Анализ проведен по принципу «intent-to-treat». Основной целью было повысить общую частоту полного клинического/радиографического ответа после ИХТ с 30 % (ожидаемая для комбинации паклитаксел + карбоплатин) до 50 % (ожидаемая для схемы РСС), а также оценить токсичность. Клиническую и радиографическую оценку ответа на лечение проводили через 1 нед. после ИХТ и через 6 нед. после местного лечения. Как описано выше, использовали критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST)¹⁹. В обоих случаях ответ как на ИХТ, так и на местное лечение определяли как наименьший клинический и радиографический ответ. Для расчета прогностической вероятности приме-

нялась байесовская стратегия. Чтобы обнаружить 20%-е улучшение частоты полного ответа при уровне ошибки первого рода 10 % и статистической мощности 90 %, требовался максимальный размер выборки, равный 46 больным.

Продолжительность жизни без прогрессирования определяли от первого дня лечения до даты выявления прогрессирования заболевания. Общей продолжительностью жизни считали период с даты включения в исследование до даты последнего осмотра или смерти.

Демографические, морфологические и клинические характеристики больных описывали с помощью таких статистических показателей, как среднее, стандартное отклонение, медиана, диапазон и процентная доля. Для оценки различий категориальных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера, различий непрерывных переменных — критерий суммы рангов Уилкоксона или критерий Краскала—Уоллиса. Для оценки статистической значимости наблюдаемой частоты полного ответа применяли точный биномиальный критерий. ВБП и ОВ оценивали с помощью метода Каплана—Мейера. Для изучения различий в выживаемости больных с различными характеристиками использовали лог-ранговый критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные

В исследование включено 47 больных. В табл. 1 представлены их демографические и клинические характеристики. Медиана возраста составила 53 года (диапазон 21–78 лет). Большинство составляли больные с первичной опухолью ротоглотки (87 %). 18 (38 %) пациентов никогда не курили, 16 (34 %) — курили в прошлом, 13 (28 %) — курили во время исследования. Медиана времени наблюдения составила 33 мес. (диапазон 25–40 мес.).

Проведенная ИХТ

Медиана длительности ИХТ равнялась 43 дням (диапазон 26–57 дней). Большинство больных получили полный курс ИХТ по протоколу, что оценивалось по числу и интенсивности доз (табл. 2). 30 (64 %) пациентов получали в ка-

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Пол		
Мужчины	33	70
Женщины	14	30
Расовая принадлежность		
Белые	42	89
Чернокожие	2	4
Латиноамериканцы	2	4
Азиаты	1	2
Стадия		
T1N2b	9	
T1N2c	6	
T1N3	1	
T2N2b	11	
T2N2c	1	
T2N3	2	
T3Nx	1	
T3N2b	8	
T3N2c	3	
T4N2b	2	
T4N2c	3	
Дифференцировка		
Низкая	18	38
Умеренная	14	30
Не установлена (пункция)	9	19
Низкая/умеренная	3	6
Умеренная/высокая	2	4
Высокая	1	2
Локализация первичной опухоли		
Ротовая полость (язык)	1	2
Рототлотка	41	87
Корень языка	26	55
Миндалины	14	30
Боковая или задняя стенка	1	2
Гортань (надъязычная область/черпалонадгортанная связка)	2	4
Гортаноглотка	2	4
Грушевидный карман	1	2
Стенка гортаноглотки	1	2
Носоглотка	1	2

Параметр	Паклитаксел	Карбоплатин	Цетуксимаб
Число доз			
Медиана	6	6	6
Диапазон	4–6	4–6	1–8
Интенсивность дозы^a			
Медиана	810	12	1650
Диапазон	450–810	7–12	400–2150
Пациенты, у которых отменена 1 доза и более на 7 дней и более			
Число больных	28	28	29
%	60	60	62
Пациенты, которым доза снижена			
Без снижения дозы			
Число больных	43	45	46
%	91	96	98
Уровень дозы –1 ^b			
Число больных	4	2	1
%	9	4	2
Плотность дозы^c			
Медиана	135	2	275
Диапазон	75–135	1,2–2	67–358

^a Общая доза, полученная в программе индукционной терапии. Использовали следующие единицы измерения: карбоплатин — АУС; паклитаксел — мг/м²; цетуксимаб — мг/м².

^b Уровень дозы –1 имеет следующие значения: карбоплатин — АУС 1,5/нед.; паклитаксел 90 мг/м²; цетуксимаб 200 мг/м²/нед.

^c Доза препарата, вводимая в течение недели в индукционном периоде, с учетом перерывов в лечении и снижения доз. Использовали следующие единицы измерения: карбоплатин — АУС/нед.; паклитаксел — мг/м²/нед.; цетуксимаб — мг/м²/нед. Нагрузочная доза цетуксимаба (400 мг/м²) включена в расчет плотности дозы.

Таблица 3. Ответ на индукционную химиотерапию

Ответ после РСС	Число пациентов	
	абс.	%
Первичная опухоль		
ПО	30	70
ЧО	13	30
СЗ	0	0
Шея		
ПО	10	22
ЧО	34	74
СЗ	2	4
Суммарный ответ (первичной опухоли и шеи)		
ПО	9	19
ЧО	36	77
СЗ	2	4

Сокращения: ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания.

честве сопроводительной терапии гранулоцитарный колони-эстимулирующий фактор.

Ответ на ИХТ

У всех 47 больных до начала лечения имелись оцениваемые проявления заболевания (табл. 3). Вследствие проведения резекции опухоли после ИХТ у 4 больных было невозможно оценить ответ первичной опухоли, у одного — ответ пораженных регионарных лимфоузлов шеи. Ответ на лечение оценивали по комплексу клинических и радиологических данных. В целом у 9 (19%; 95% ДИ 9–33%) из 47 пациентов достигнут полный ответ, у 36 (77%; 95% ДИ 62–88%) — частичный ответ на лечение, у 2 (4%) пациентов отмечена стабилизация заболевания. Наиболее вероятно достижение полного ответа на ИХТ у больных, которые никогда не курили (38,9%), чем у бывших курильщиков (12,5%) или курящих в настоящее время (0%; $p = 0,02$).

Токсичность

В период ИХТ наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности были сыпь/фолликулит (II степени у 38% больных, III степени — у 45%), затем — утомляемость, диарея и сенсорная нейропатия (табл. 4). Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была нейтропения II–IV степени (II, III и IV степени у 23, 19 и 2% больных соответственно). Случаев фебрильной нейтропении не было. Снижение дозы цетуксимаба потребовалось у одного больного, паклитаксела и карбоплатины — у 4 и 2 больных соответственно. Отсрочка лечения на 7 дней и более отмечена у 60% пациентов.

Локорегионарное лечение после ИХТ

46 больным проведена радикальная лучевая терапия; только лучевая терапия использована у 23 пациентов (22 больных с T1–T2 и 1 больной с T3), у 23 пациентов — одновременно с химиотерапией (7 больных с T1–T2 и 16 больных с T3–T4). Режимы проводимой одновременной химиолучевой терапии включали введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 нед. (11 пациентов), еженедельное введение цисплатина в дозе от 25 до 30 мг/м²/нед. (3 пациента) и введение карбоплатина AUC от 1,5 до 2,0 в неделю (9 пациентов). Из 12 больных, входивших в состав последних двух групп, у пяти развилась периферическая нейропатия на фоне ИХТ. 41 (87%) больной получил лучевую терапию с модуляцией интенсивности, у 18 (38%) пациентов использовали нетрадиционное фракционирование по методике одновременного буста. Хирургическое лечение прове-

Таблица 4. Проявления острой токсичности II–IV степени (учитывалась максимальная степень)

Токсичность	II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Индукционная химиотерапия						
Негематологическая						
Артралгия/миалгия	6	13				
Снижение аппетита	4	9	1	2		
Диарея	4	9	4	9		
Утомляемость	19	40	1	2		
Тошнота/рвота	6	13				
Зуд	3	6				
Сыпь/фолликулит	18	38	21	45		
Сенсорная нейропатия	7	15	1	2		
Аллергическая реакция			2	4		
Гематологическая						
Нейтропения	11	23	9	19	1	2
Анемия	4	9				
Тромбоцитопения	—	—	—	—	—	—
Радикальное лечение^a						
Снижение аппетита	4	9	3	6		
Сухость во рту	14	30	2	4		
Изменение вкуса	15	32	2	4		
Утомляемость	7	15	2	4		
Обезвоживание			3	6		
Мукозит	7	15	36	77	1	2
Тошнота/рвота	2	4	3	6		
Сыпь/шелушение	6	13				
Шум в ушах	3	6				
Сенсорная нейропатия	2	4				
Фебрильная нейтропения			1	2		

ПРИМЕЧАНИЕ. Проявления токсичности связывали с индукционным или радикальным лечением в зависимости от времени их появления.
^a Включая больных, получивших только лучевую терапию ($n = 23$), химиолучевую терапию в различных режимах ($n = 23$) и хирургическое лечение с последующей адьювантной лучевой терапией ($n = 1$).

дено 11 больным. У одного пациента с опухолью языка выполнена трансоральная глоссэктомия и ипсилатеральная лимфодиссекция шеи с последующей послеоперационной лучевой терапией. У одного больного проведена радикальная лимфодиссекция шеи до лучевой терапии. 9 больным с остаточными опухолями на шее выполняли селективную лимфодиссекцию как после лучевой терапии (4 случая), так и после химиолучевой терапии (5 случаев) при отсутствии признаков текущего заболевания или регионарных рецидивов опухоли.

Ответ на локорегионарное лечение и токсичность

Общий показатель полного ответа на лечение после завершения лучевой терапии с химиотерапией или без нее составил 70% (95% ДИ 55–83%), частичный ответ отмечен в 26% случаев. Во время радикальной лучевой или химиолучевой терапии наиболее часто отмечались такие токсические явления II–IV степени, как мукозит, изменение вкуса, сухость во рту/ксеростомия и утомляемость (см. табл. 4). У одного больного после введения первой еженедельной дозы карбоплатина (AUC = 1,5) развилась фебрильная нейтропения III степени.

Выживаемость, контроль над опухолью и неудача лечения

Общая 1- и 3-летняя выживаемость составили 95% (95% ДИ 90–100%) и 91% (95% ДИ 84–99%) соответственно. Ни у одного больного не зафиксировано развитие второй или метастатической первичной опухоли. 1- и 3-летняя выживаемость без прогрессирования составили 94% (95% ДИ 87–100%) и 87% (95% ДИ 78–97%) соответственно (рис. 2). У 6 больных наблюдался рецидив заболевания (у 2 — местный, у 1 — местный и отдаленный, у 2 — регионарный и отдаленный и у 1 — отдаленный). Стоит

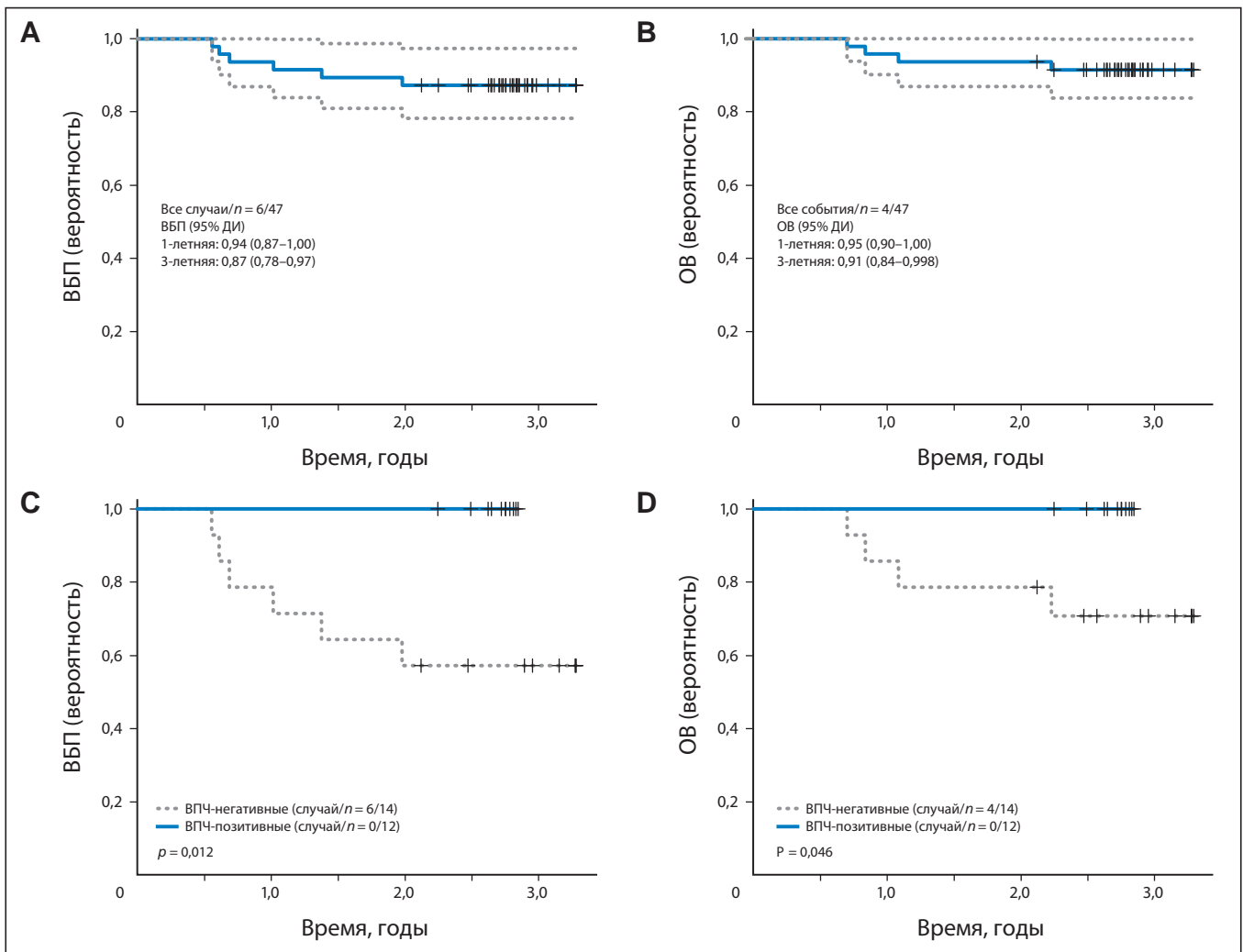


Рис. 2. (А) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и (В) общая выживаемость (ОВ) всех включенных в исследование больных. (С) ВБП и (D) ОВ больных, у которых обнаружен ВПЧ

отметить, что рецидив заболевания выявлен у 3 из 5 больных с Т4 (у 1 — местный, у 1 — регионарный и отдаленный и еще у 1 — отдаленный). Из 23 пациентов, получивших первичную лучевую терапию без одновременной химиотерапии, у одного отмечен регионарный и отдаленный рецидив опухоли. Ни у одного больного не выявлено рецидива на месте первичной опухоли. 3 из 6 пациентов с рецидивами опухоли проведено паллиативное хирургическое лечение, и все больные в дальнейшем получали индивидуализированное лечение.

Функциональные результаты

В период проведения лучевой терапии 33 (70,2 %) пациентам выполнена гастростомия (табл. 5). Медиана времени до удаления гастростомы у 31 пациента составила 3,6 мес. (диапазон 1,3–19,6 мес.). У 2 больных при последнем контрольном осмотре сохранилась необходимость в гастростоме; у одного пациента в течение 30 мес. сохранялась дисфагия, другой больной умер от прогрессирования заболевания через 6 мес. после химиолучевого лечения. 30 (83 %) из 36 пациентов могли употреблять обычную пищу, некоторым из них требовалось запивать пищу жидкостью (показатель Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients 90 или 100) в течение 24 мес., и менее чем у 10 % больных отмечалась аспирация при проведении модифицированного исследования глотания в каждом интервале функциональной оценки. У одного пациента до лечения была установлена трахеостомическая трубка, которую удалили через 32 мес. после завершения лечения.

Статус ВПЧ и экспрессия EGFR

Из 26 диагностических биоптатов, доступных для исследования, в 12 в ядрах опухолевых клеток выявлена геномная ДНК ВПЧ онкогенного типа. ВПЧ обнаружен у больных мужского пола (12 [71 %] из 17 мужчин) и ни у одной из 9 женщин, у некурящих больных (6 из 10, 60 %), у бывших (3 из 7, 43 %) и у постоянных курильщиков (3 из 9, 33 %), с заболеванием Т1–Т2 (8 из 12, 67 %). Все 12 ВПЧ-позитивных опухолей локализовались в ротоглотке (4 — опухоли миндалин и 8 — основания языка). ВПЧ-негативные опухоли располагались в ротовой полости ($n = 1$), ротоглотке ($n = 10$), гортани ($n = 1$), гортаноглотке ($n = 1$) и носоглотке ($n = 1$). В целом показатели полного ответа на ИХТ составили 3 (25 %) из 12 ВПЧ-позитивных больных в сравнении с 3 (21 %) из 14 ВПЧ-негативных больных ($p = 1,0$). У 12 ВПЧ-позитивных пациентов рецидива заболевания не отмечено. Показатели как ВБП, так и ОВ в группе с ВПЧ-позитивными опухолями были выше, чем у больных с ВПЧ-негативными опухолями ($p = 0,012$ и $p = 0,046$ соответственно, лог-ранговый критерий). Мембранная и/или цитоплазматическая экспрессия EGFR выявлена в 37 из 39 доступных исследованию биоптатов и не влияла ни на ответ опухоли на лечение, ни на исход заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании II фазы в интенсивный 6-недельный цикл ИХТ паклитакселом и карбоплатином добав-

Таблица 5. Функциональные результаты

Показатель	Всего		6 мес.		12 мес.		24 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число больных с МИГ ^a	47		36		29		26	
Число заполнивших опросник ^b	47		39		34		36	
Контрольное наблюдение, мес.								
Среднее			6,4		12,3		24,7	
Диапазон			4,3–9,0		9,6–14,6		21,8–31,2	
Аспирация								
Нет	46	98	34	94	28	97	24	92
Да	1	2	2	6	1	3	2	8
Зонд для энтерального питания								
Нет	43	91	33	85	31	91	35	97
Да	4	9	6	15	3	9	1	3
Категории питания по PSS-HN ^c								
Обычная пища (без ограничений)	35	75	10	26	4	12	10	28
Обычная пища (с запиванием жидкостью)	2	4	8	21	19	56	20	56
Все мясные продукты			2	5				
Сырая морковь, сельдерей			3	8	1	3		
Сухари и крекеры	1	2	1	3	3	9		
Мягкие продукты, требующие жевания	4	9	12	31	5	15	5	14
Мягкие продукты, не требующие жевания	3	6	1	3	1	3		
Пюреобразная пища							1	3
Теплые жидкости								
Холодные жидкости			2	5				
Полное отсутствие перорального приема пищи и жидкости	2	4			1	3		

Сокращения: МИГ — модифицированное исследование глотания; PSS-HN — Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients.
^a Один больной, у которого через 4 мес. после химиолучевой терапии проведена тотальная ларингэктомия, исключен из оценки последующих функциональных результатов.
^b Тем больным, которые пропустили модифицированное исследование глотания, были разосланы опросники.

лен цетуксимаб. Отдаленные метастазы выявлены у 4 из 47 больных, что считается достаточно хорошим результатом, при умеренно выраженных признаках токсичности и 3-летней ОВ 91 %. Наша стратегия последовательной терапии также позволяет индивидуально подходить к выбору радикальной локорегионарной терапии.

Основная цель — увеличение частоты полного ответа на лечение на 20 % — не достигнута, но нами, как и остальными авторами,^{20,21} отмечены высокие показатели противоопухолевого ответа (70 % полных и 30 % частичных ответов первичной опухоли, 22 % полных и 74 % частичных ответов метастатически пораженных лимфоузлов), несмотря на относительно короткий период лечения. Vokes et al.¹¹ доложили о частоте полного ответа на лечение 35 % при проведении еженедельных циклов паклитаксела и карбоплатина. Однако критерии отбора отличаются, т. к. в наше исследование включали пациентов с поражением регионарных лимфоузлов N2b или выше, в то время как в исследовании в Чикаго было 67 % пациентов с N2b/c или N3. У наших больных была выше частота первичных опухолей ротоглотки (87 vs 44 % соответственно). Кроме того, также могут иметь место различия в методах лучевой диагностики. Во время ИХТ у 15 % больных наблюдалась периферическая нейропатия II степени и у 1 больного — III степени. В связи с тем, что ИХТ будет оказывать влияние на выбор варианта радикальной локорегионарной терапии, отчасти из-за токсичности химиопрепаратов, мы считаем, что эффективность, выраженная показателями ВВП, ОВ и функциональными результатами, является результатом всей последовательной терапии.

Отмечены обнадеживающие функциональные результаты — необходимость в гастростоме в 3 % случаев (у одно-

го пациента, остающегося в живых) и аспирация у 8 % больных — лучше, чем показатели из опубликованных данных литературы, по которым они составляют от 15 до 30 %²²⁻²⁴ и более 69 %^{25,26} соответственно. Остается неизвестным, что лежит в основе этих благоприятных функциональных исходов. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффектов последовательной терапии, новейших технологий лучевой терапии и использования модели регионарной терапии в зависимости от риска заболевания при оценке функции глотания.

Случаев неудач лечения было немного, не обнаружено четкой связи с полом, локализацией первичной опухоли, экспрессией EGFR или ответом на ИХТ, но в этом исследовании II фазы участвовало недостаточное число больных для полноценного регрессионного анализа. Из 6 больных с рецидивом заболевания у трех изначально установлена стадия T4 (всего в исследование включено 5 пациентов с T4). У 41 больного с первичными опухолями ротоглотки изучено влияние ВПЧ на исход заболевания. ВПЧ играет роль в патогенезе многих опухолей ротоглотки^{20,27} и благоприятном исходе²⁸⁻³¹ независимо от подходов к лечению в отличие от плоскоклеточного рака, связанного с курением. Из 22 исследуемых пациентов с опухолями ротоглотки у 12 ВПЧ-положительных выявлены подтипы вируса высокого риска, в этой группе рецидивы заболевания не наблюдали. 6 из 8 ВПЧ-положительных больных с первичным заболеванием T1–T2 получили только лучевую терапию. Следует отметить, что показатели риска отдаленных метастазов у больных с ВПЧ-положительными или негативными опухолями при проведении одновременной химиолучевой терапии по протоколу 0129 Radiation Therapy Oncology Group оказались аналогичными²⁸ и составили 9,7 и 12,9 % соответственно. Таким образом, стратегия последовательного применения ИХТ и лучевой терапии — наиболее приемлемый метод терапии больных с ВПЧ-положительными опухолями и заболеванием T0–T2N2–N3, который требует дальнейшего изучения.

Традиционно целью ИХТ считается снижение риска отдаленных рецидивов заболевания. Целью стратегии, подразумевающей выбор варианта радикального местного метода терапии в зависимости от риска заболевания, является назначение эффективного комплексного лечения, индивидуализированного в соответствии с диагнозом (а не после оценки ответа на ИХТ), исключая излишнюю и токсичную одновременную химиолучевую терапию у отдельных пациентов. Из 23 больных, получивших лучевую терапию без химиотерапии, местный рецидив отмечен в одном случае. Только у 5 из 47 пациентов наблюдались местные или регионарные рецидивы заболевания; эти данные соответствуют результатам наблюдения Posner et al.⁹ Таким образом, эффективная последовательная терапия улучшает местный контроль. Модификация радикальной первичной терапии, основанной на благоприятном результате ИХТ, требует проспективных исследований. В наших текущих планах продолжить исследования ИХТ и местной терапии в зависимости от риска заболевания, чтобы подтвердить благоприятные предварительные результаты и включить данные биомаркеры в дизайн протокола, а также дальнейшая разработка стратегии последовательной терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Несмотря на то что все авторы заполнили авторскую декларацию, указанные ниже авторы подтвердили наличие финансовых или других интересов, относящихся к предмету данной статьи. За взаимоотношения, помеченные буквой «U», компенсации не получено, за вза-

имоотношения, 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:** Merrill S. Kies, ImClone Systems (C); Floyd Christopher Holsinger, Bristol-Myers Squibb (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Floyd Christopher Holsinger, Bristol-Myers Squibb; Katharine A. Gillaspay, Bristol-Myers Squibb **Средства на исследование:** Merrill S. Kies, Bristol-Myers Squibb, ImClone Systems; Bonnie S. Glisson, ImClone Systems **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, Waun K. Hong, Adam S. Garden

Финансовая поддержка: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, Waun K. Hong

Административная поддержка: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, Scott M. Lippman

Предоставление материалов исследования или больных: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, Bonnie S. Glisson, Katharine A. Gillaspay, Erminia Massarelli, Scott M. Lippman, Adel K. El-Naggar, Adam S. Garden

Сбор и обработка данных: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, William N. William Jr, Katharine A. Gillaspay, Erminia Massarelli, Waun K. Hong, Adel K. El-Naggar, Vassiliki Papadimitrakopoulou

Анализ и интерпретация данных: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, William N. William Jr, Bonnie S. Glisson, Heather Y. Lin, Jan S. Lewin, Lawrence E. Ginsberg, Erminia Massarelli, Lauren Byers, Scott M. Lippman, Waun K. Hong, Adel K. El-Naggar, Vassiliki Papadimitrakopoulou

Подготовка рукописи: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, William N. William Jr, Bonnie S. Glisson, Heather Y. Lin, Jan S. Lewin, Lauren Byers, Scott M. Lippman, Adel K. El-Naggar, Adam S. Garden, Vassiliki Papadimitrakopoulou

Окончательное одобрение рукописи: Merrill S. Kies, Floyd Christopher Holsinger, J. Jack Lee, William N. William Jr, Bonnie S. Glisson, Jan S. Lewin, Lawrence E. Ginsberg, Lauren Byers, Scott M. Lippman, Adel K. El-Naggar, Adam S. Garden, Vassiliki Papadimitrakopoulou

ЛИТЕРАТУРА

- Adelstein DJ, Leblanc M: Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J Clin Oncol* 24:2624-2628, 2006
- Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al: Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 15:1179-1186, 2004
- Garden AS: Where are the at-risk cervical nodes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:1-2, 2004
- Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al: Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 100:1171-1178, 2004
- Pignon JP, Bourhis J, Dhome C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data—Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Collaborative Group. *Lancet* 355:949-955, 2000
- Monnerat C, Faivre S, Temam S, et al: End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 13:995-1006, 2002
- Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23:8636-8645, 2005
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-1704, 2007
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705-1715, 2007
- Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE: The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 22:1743-1752, 2004

- Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:320-326, 2003
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006
- 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
- Ang KK, Garden AS: Radiotherapy for Head and Neck Cancers Indications and Techniques (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1339-1345, 1990
- Logemann J: Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders (ed 2). Austin, TX, Pro-Ed, 1998, pp 168-180
- Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, et al: A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 11:93-98, 1996
- List MA, Ritter-Sterr C, Lansky SB: A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer* 66:564-569, 1990
- Therasse P, Arbus 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
- Haddad RI, Shin DM: Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1143-1154, 2008
- Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, et al: Phase II evaluation of cetuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303). *J Clin Oncol* 25:302s, 2007 (suppl; abstr 6015)
- Ackerstaff AH, Balm AJ, Rasch CR, et al: First-year quality of life assessment of an intra-arterial (RADPLAT) versus intravenous chemoradiation phase III trial. *Head Neck* 31:77-84, 2009

- Machta M, Moughan J, Trotti A, et al: Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26:3582-3589, 2008
- Shiley SG, Hargunani CA, Skoner JM, et al: Swallowing function after chemoradiation for advanced stage oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134:455-459, 2006
- Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, et al: Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:23-28, 2002
- Langerman A, Maccracken E, Kasza K, et al: Aspiration in chemoradiated patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:1289-1295, 2007
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 100:407-420, 2008
- Gillison ML, Harris J, Westra W, et al: Survival outcomes by tumor human papillomavirus (HPV) status in stage III-IV oropharyngeal cancer (OPC) in RTOG 0129. *J Clin Oncol* 27:301s, 2009 (suppl; abstr 6003)
- Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al: Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:S109-S111, 2007 (suppl)
- Fakhry C, Westra WH, Li S, et al: Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:261-269, 2008
- Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al: EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 26:3128-3137, 2008

Попытки оптимизировать индукционную и консолидирующую терапию острого миелоидного лейкоза: результаты исследования MRC AML12

Alan K. Burnett, Robert K. Hills, Donald W. Milligan, Anthony H. Goldstone, Archibald G. Prentice, Mary-Frances McMullin, Andrew Duncombe, Brenda Gibson, Keith Wheatley

РЕФЕРАТ

Department of Haematology, School of Medicine, Cardiff University Health Park, Cardiff; Department of Haematology, Birmingham Heartlands Hospital; Birmingham Clinical Trials Unit, Robert Aitken Institute, University of Birmingham, Birmingham; Department of Haematology, University College Hospital London, London; Department of Haematology, Southampton General Hospital, Southampton; Department of Haematology, Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow; Department of Haematology, Derriford Hospital, Plymouth; Department of Haematology, Belfast City Hospital, Belfast, United Kingdom.

Получено 9 марта 2009 г.; одобрено 13 августа 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 28 декабря 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица National Cancer Research Institute Adult and Paediatric Acute Myeloid Leukemia Working Parties.

Поддержано United Kingdom Medical Research Council.

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 Alan K. Burnett, MD, Department of Haematology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff, CF14 4XN United Kingdom; e-mail: BurnettAK@Cardiff.ac.uk.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2804-586/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9088

Цель

Оптимизировать терапию острого миелоидного лейкоза и миелодиспластических синдромов высокого риска для больных, не достигших пожилого возраста, путем сравнения вариантов индукционной терапии и числа циклов консолидирующей терапии, а также решения вопроса о том, должна ли консолидация включать трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Характеристика больных и методы исследования

Мы рандомизировали 1658 пациентов моложе 60 лет для получения митоксантрона, цитарабина и этопозиды vs цитарабина, даунорубицина и этопозиды, а затем — еще 1193 больных для лечения по схеме DAT (даунорубицин, цитарабин, тиогуанин) со стандартной (S-DAT) или удвоенной стандартной (H-DAT) дозой цитарабина. Рандомизация также предусматривала назначение/не назначение полностью транс-ретиноевой кислоты. 992 пациента были рандомизированы для получения 4 vs 5 курсов консолидации, а 324 участникам с промежуточным или высоким риском рецидивов в качестве последнего курса консолидации методом случайного выбора назначали трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или химиотерапию.

Результаты

Полная ремиссия достигнута у 74 % больных, полная ремиссия без восстановления показателей кроветворения — еще у 11 %. Общая 8-летняя выживаемость составила 38 %. Все варианты индукции не отличались по частоте полных ремиссий, безрецидивной и общей выживаемости, за исключением сниженного риска рецидивов у получавших митоксантрон, однако это преимущество сводилось на нет увеличенной частотой миелосупрессии и летальных исходов в полной ремиссии. Проведение 5-го курса консолидации не улучшало общей выживаемости и даже, напротив, отрицательно сказывалось на больных старшего возраста. Хотя трансплантация снижала частоту рецидивов, она не увеличивала общей выживаемости в группе промежуточного риска; в то же время ее результат в группе высокого риска был благоприятным.

Заключение

Различные схемы химиотерапии дают близкую частоту ремиссий и общую выживаемость. Проведения четырех курсов консолидации достаточно; добавление к ним трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не повышает общей выживаемости. Улучшить результаты стандартной химиотерапии можно за счет разработки новых препаратов.

J Clin Oncol 28:586-595. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним исследованиям, выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в возрасте менее 60 лет улучшилась. Для повышения выживаемости используется несколько стратегий. В настоящее время частота полных ремиссий (ПР), равная минимум 75 %, стала обычной.^{1,2} С другой стороны, остается возможность улучшения как частоты, так и качества ремиссий, что позволит обеспечить более хороший длительный контроль над заболеванием. Для профилактики рецидивов можно использовать оптимизацию постремиссионной

терапии и/или выбор лечения в зависимости от прогностических факторов.

В настоящей статье приводятся окончательные результаты британского исследования MRC AML12 (Medical Research Council Acute Myeloid Leukemia 12), набор в которое продолжался с 1994 по 2002 г. В данном исследовании изучали несколько вопросов, четыре из которых относились к индукции ремиссии. Хотя в предыдущем исследовании AML10 схема ADE (цитарабин, даунорубицин, этопозид) не превосходила по эффективности DAT (даунорубицин, цитарабин, тиогуанин), мы изначально выбрали ADE в качестве схемы сравнения с MAE (митоксантрон, цитарабин, этопозид); ожидалось, что последняя, отли-

чающаяся более выраженным миелосупрессивным действием, повысит частоту ПР и уменьшит риск рецидивов. У этих пациентов также оценивалось применение после химиотерапии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в попытке сократить длительность нейтропении. После набора достаточного числа пациентов стала изучаться повышенная суточная доза цитарабина в индукционной схеме DAT. Кроме того, исследовался вопрос о том, не улучшит ли результаты индукционной химиотерапии добавление к ней полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина), т. к. доклинические исследования³⁻⁵ показали, что это вещество повышает чувствительность лейкозных blastов к химиопрепаратам, включая цитарабин и антрациклины.

В исследовании AML10 оценивалась аутоаллотрансплантация стволовых гемопоэтических клеток (аутоТГСК) в качестве дополнительной консолидации после 4 курсов химиотерапии.⁶ При наличии совпадающего по HLA донора-сиблинга пациента не рандомизировали, а выполняли аллоТГСК.⁷ Хотя ауто- и аллотрансплантация снижали частоту рецидивов и в некоторых подгруппах повышали безрецидивную выживаемость (БРВ), общая выживаемость (ОВ) не претерпела существенных изменений. Мы полагаем, что снижение частоты рецидивов после ТГСК нивелировалось повышенной частотой осложнений и летальностью, а также тем, что рецидивы, возникшие после химиотерапии, лучше поддаются терапии «спасения». Поэтому мы хотели выяснить, будут ли пять курсов консолидационной терапии лучше, чем четыре, а также каким должен быть завершающий курс — ТГСК или химиотерапия. Пациенты подвергались рандомизации по схеме 2 × 2 для получения 4 или 5 курсов

терапии с ТГСК или химиотерапией в качестве последнего курса. Клетки для трансплантации по возможности получали от совпадающего по HLA сиблинга, в остальных случаях — от самого пациента. Насколько нам известно, настоящее исследование — единственное, в котором результаты трансплантации оценивали с использованием рандомизации. Результаты применения третиноина и Г-КСФ будут подробнее изложены позднее.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больных набирали в исследование с ноября 1994 г. по май 2002 г. Схемы лечения и поправки в протоколе представлены на рис. 1. Участвовать в исследовании мог любой пациент с первичным или вторичным ОМЛ (возникшим после химио- или лучевой терапии либо гематологического заболевания, включая миелодиспластические синдромы — МДС), МДС высокого риска (содержание blastов в костном мозге более 10%) или рефрактерной анемией с избытком blastов в стадии трансформации (содержание blastов 20–30%; в настоящее время эта нозологическая форма включена в ОМЛ). Критериями исключения были бластный криз при хроническом миелоидном лейкозе, беременность или лактация, наличие другого злокачественного новообразования, лечение лейкоза цитостатиками в анамнезе. Данные по больным острым промиелоцитарным лейкозом опубликованы ранее;⁸ из настоящего анализа их исключили. Для каждой рандомизации требовалось отдельное письменное информированное согласие. Исследование одобрено Wales Multicenter Research Ethics Committee, а также этическими комитетами каждого из участвующих в нем учреждений.

Цитогенетические исследования выполняли в аккредитованных региональных лабораториях; полученные заключения подвергали централизованному анализу. Значение цитогенетических аномалий у детей и взрослых рассмотрено в другой работе.⁹ Больных

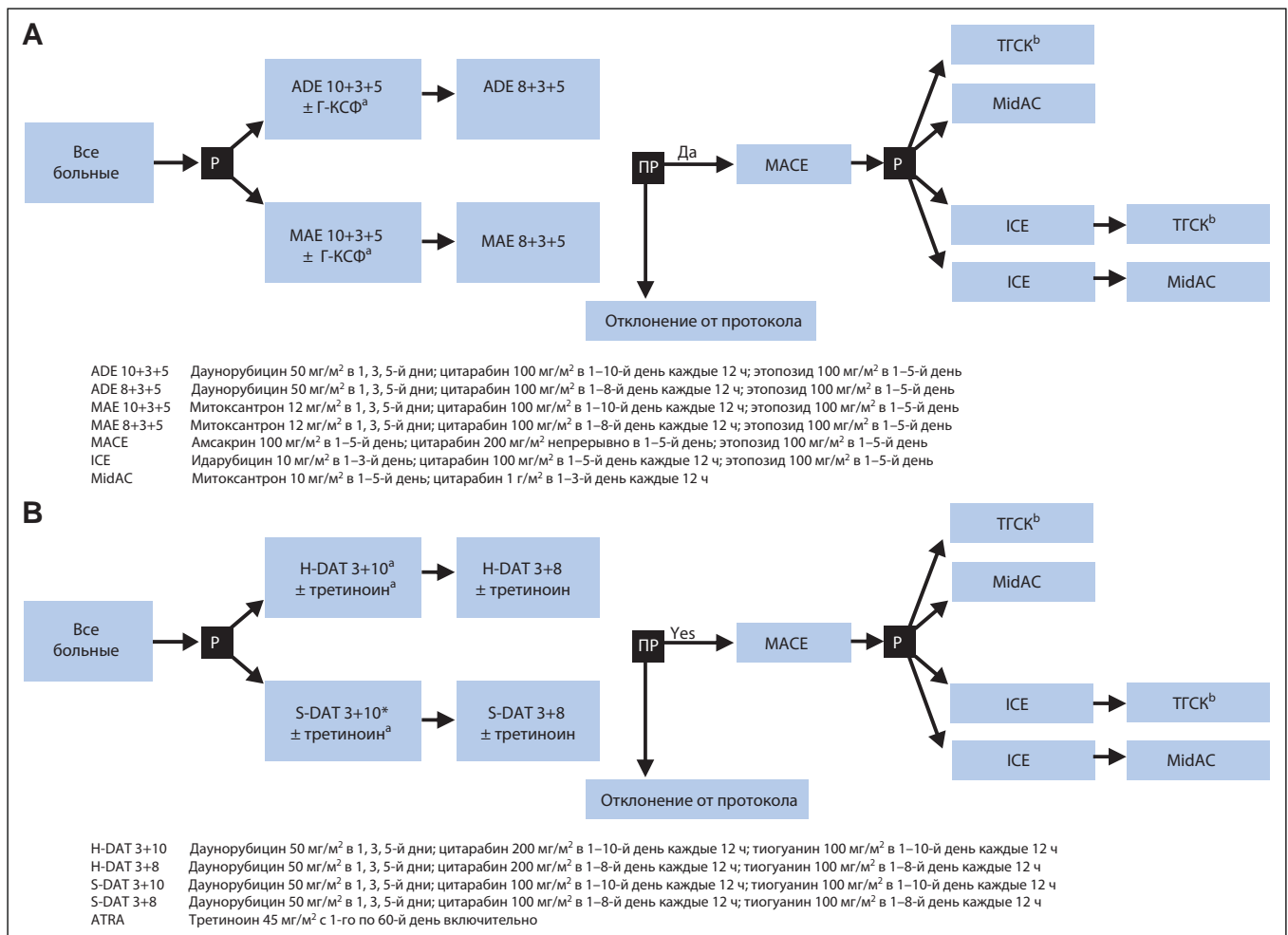


Рис. 1. Дизайн исследования AML12 (A) до и (B) после внесения поправок в протокол. P — рандомизация

^a Детям не вводился Г-КСФ, им также не проводилось рандомизированное назначение цитарабина или повышение его дозы.

^b Взрослые с благоприятным кариотипом, а также дети не участвовали в рандомизированном назначении ТГСК.

Таблица 1. Характеристики участников исследования AML12 в зависимости от варианта индукции, выбранного в ходе рандомизации

Показатель	Число больных	MAE vs ADE		Г-КСФ vs плацебо		H-DAT vs S-DAT		Третиноин: да vs нет	
		MAE	ADE	Г-КСФ	Плацебо	H-DAT	S-DAT	Да	Нет
Всего	2934	842	816	239	241	597	596	540	535
Возраст, лет									
0–14 ^a	491	221	218	0	0	1	0	1	0
15–29	414	119	114	44	46	89	87	81	76
30–39	463	127	129	45	44	104	101	91	92
40–49	609	160	151	74	73	141	148	129	130
50–59	871	197	190	70	72	236	234	216	216
60 и более	86	18	14	6	6	26	26	22	21
Медиана	41	36	35	45	44	47	47,5	47	48
Диапазон	0–68	0–67	0–64	15–65	15–63	14–67	15–68	14–68	15–67
Пол									
Женщины	1455	404	420	122	119	301	288	264	276
Мужчины	1479	438	396	117	122	296	308	276	259
Диагноз									
Первичный ОМЛ	2670	773	750	215	221	536	540	481	489
Вторичный ОМЛ	239	58	55	24	20	61	56	59	46
МДС ^b	25	11	11	0	0	0	0	0	0
Число лейкоцитов, 10⁹/л									
< 10	1279	355	356	107	104	278	255	229	265
10–49,9	886	269	237	75	82	190	170	177	156
50–99,9	341	95	103	23	28	60	75	64	56
100 и более	363	104	107	33	18	55	80	56	47
Данные утрачены	65	19	13	1	9	14	16	14	11
Медиана	13,7	13,7	14,25	12,3	12,6	12,0	14,2	13,95	10,0
Диапазон	0,3–592	0,4–592	0,4–513	0,4–513	0,5–413	0,3–559	0,5–502	0,5–559	0,3–348
ОС ВОЗ, баллы									
0	1782	486	465	146	151	400	401	361	355
1	806	245	235	63	66	146	145	137	136
2	157	52	58	14	10	21	19	17	19
3	150	46	47	14	10	24	26	21	21
4	39	13	11	2	4	6	5	4	4
Кариотип									
Благоприятный	354	123	92	28	33	64	66	62	56
Промежуточный	1674	474	495	144	153	324	336	308	292
Неблагоприятный	357	107	96	30	25	83	60	60	68
Неизвестен	549	138	133	37	30	126	134	110	119
Подтип по FAB									
M0	132	32	33	10	3	25	39	31	29
M1	526	154	140	39	59	103	120	107	97
M2	777	234	219	68	74	151	155	137	145
M4	552	149	167	53	44	115	107	98	94
M5	400	125	115	29	28	77	68	71	55
M6	131	35	34	19	14	30	29	24	31
M7	69	21	22	3	2	18	5	10	13
Билинейный	4	2	0	1	0	1	1	1	1
РАИБ-Т ^b	79	24	26	2	0	12	15	13	9
Другой/неизвестен	264	66	60	15	17	65	57	48	61
ADE	842			115	120	—	—	—	—
MAE	816			124	121	—	—	—	—
Г-КСФ	239	115	124			—	—	—	—
Без Г-КСФ	241	120	121			—	—	—	—
H-DAT	597	—	—	—	—			270	266
S-DAT	596	—	—	—	—			266	265
Третиноин	540	—	—	—	—	270	266		
Без третиноина	535	—	—	—	—	266	265		
FLT3 ВТП ДТ	705	124	116	46	61	253	209	233	213
FLT3 ВТП мутантный	270	64	68	29	29	65	68	72	59
NPM1 ДТ	596	107	96	43	58	217	171	195	180
NPM1 мутантный	379	81	88	32	32	101	106	110	92

(окончание на следующей странице)

Таблица 1. Характеристики участников исследования AML12 в зависимости от варианта индукции, выбранного в ходе рандомизации (окончание)

Показатель	Число больных	MAE vs ADE		Г-КСФ vs плацебо		H-DAT vs S-DAT		Третиноин: да vs нет	
		MAE	ADE	Г-КСФ	Плацебо	H-DAT	S-DAT	Да	Нет
ТГСК в первой ПР	547	161	143	39	53	120	107	106	102
Алло	283	75	80	19	28	62	56	55	53
Ауто	168	69	41	15	20	30	25	23	29
СНД/НД	82	16	18	3	5	24	21	24	16
Другое	14	1	4	2	0	4	5	4	4

Сокращения: FAB — франко-американо-британская классификация; ВТП — внутренние тандемные повторы; ДТ — дикого типа; ОС В03 — общее состояние по шкале В03; РАИБ-Т — рефрактерная анемия с избытком бластов в фазе трансформации; СНД/НД — совпадающий по HLA неродственный донор/неродственный донор.
^а Отнесены к детям.
^б МДС включают РАИБ-Т (20–30% бластов).

относили к группе низкого, промежуточного или высокого риска согласно ранее опубликованным критериям.¹⁰

Оцениваемые показатели

Критерием ПР, согласно протоколу, был нормоклеточный аспират костного мозга, содержащий менее 5% лейкозных бластов, с признаками нормального созревания других клеточных элементов. Сохранение миелодиспластических черт не препятствовало диагностике ПР. В первоначальном протоколе отсутствовали такие использованные в настоящем отчете критерии ПР, как восстановление числа нейтрофилов до $1,0 \times 10^9/л$ и тромбоцитов — до $100 \times 10^9/л$, а также отсутствие экстрамедуллярных очагов заболевания. В случаях, когда достигалась ПР согласно протоколу, но восстановление картины крови не происходило, констатировалась полная ремиссия без восстановления (ПРБВ).¹¹ Неудача в достижении ремиссии определялась исследователем по таким критериям, как смерть во время индукции (летальный исход, наступивший в течение 30 дней и обусловленный лечением и/или гипоплазией костного мозга) или резистентность (невозможность элиминировать опухолевые клетки; в эту категорию включена частичная ремиссия). Если данные клинического обследования отсутствовали, летальные исходы, наступившие в течение 30 дней, считали смертью во время индукции, а другие варианты неудачи лечения — резистентностью.

Перечисленные ниже определения использовались в течение всего исследования. ОВ — время от рандомизации до смерти. БРВ — время от ПР/ПРБВ до первого события (рецидив или смерть в ПР). Частота рецидивов — кумулятивная вероятность рецидива при цензурировании летальных исходов в первой ПР/ПРБВ. Летальность в ПР — кумулятивная вероятность летального исхода в первой ПР/ПРБВ при цензурировании на момент выявления рецидива. При изучении консолидации БРВ, частоту рецидивов и летальность в ремиссии измеряли с момента рандомизации. В процентном отношении ОВ, БРВ, частоту рецидивов и летальность в ПР оценивали за период 8 лет.

Статистические методы

Все анализы проводили по принципу «intention-to-treat». Выживших пациентов цензурировали на 1 января 2008 г. Наблюдение удалось завершить в 93% случаев. Участников, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по последней дате, на которую было известно, что они живы. Медиана времени наблюдения составила 8,4 года, наибольшая продолжительность жизни — 13 лет.

Категориальные переменные (например, частота ПР) сравнивали с помощью критерия Мантеля—Хэнзеля, вычисляя отношение шансов по методу Пето и 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Непрерывные переменные (например, негематологическая токсичность и необходимость в сопроводительной терапии) анализировали с помощью параметрических (*t*-критерий) или непараметрических (критерий суммы рангов Уилкоксона) критериев в зависимости от того, какие из них были применимы в конкретном случае. Показатели времени до наступления события (ОВ, БРВ, частота рецидивов, летальность в ПР и восстановление картины крови) анализировали, используя лог-ранговый критерий, и строили кривые выживаемости по методу Каплана—Мейера. Отношение шансов/рисков (ОШ/ОР) менее 1 свидетельствовало о превосходстве экспериментальной терапии.

Согласно протоколу, для разрешения каждого вопроса, касающегося индукции, требовалось рандомизировать минимум 1200 больных, что обеспечивало 95%-ю (75%-ю) статистическую мощность для выявления различий 10% (7,5%) в выживаемости при пороговом уровне значимости $p < 0,05$. Для консолидации аналогичное число пациентов составило 800 (выявление 10%-го различия в ОВ с 80%-й статистической мощностью). Помимо общего анализа был выполнен анализ подгрупп, выделенных по параметрам стратификации рандомизации и другим значимым переменным; применялись соответствующие критерии для взаимодействия. Вследствие хорошо известных ограничений анализа подгрупп его результаты интерпретировались с осторожностью.

Индукция

Первоначальной целью было сравнение схемы ADE, использованной в предыдущем исследовании AML10, с MAE. Пациентов рандомизировали для введения Г-КСФ в дозе 263 мкг/сут или плацебо в течение 1-го курса; инъекции начинали на 8-й день после введения цитостатиков и продолжали в течение 10 дней или до тех пор, пока содержание нейтрофилов не превысит $0,5 \times 10^9/л$ в течение 2 дней подряд. С ноября 1994 г. по июль 1999 г. было набрано достаточное количество пациентов для рандомизации ADE vs MAE ($n = 1658$), поэтому в протокол исследования была внесена поправка, позволявшая сравнить две дозы цитарабина в схеме DAT (ноябрь 1998 — май 2002 г.; $n = 1193$). Детей продолжали включать для сравнения ADE vs MAE. С ноября 1994 г. по январь 1997 г. было набрано достаточно пациентов для рандомизации на получение Г-КСФ ($n = 480$). В ноябре 1998 г. в протокол внесена поправка, позволившая оценивать добавление третиноина к индукционной химиотерапии ($n = 1075$).

Консолидация

Все взрослые больные получали MACE (амсакрин, цитарабин, этопозид) в качестве 3-го курса; затем их рандомизировали для получения одного или двух дополнительных курсов лечения. Взрослым с прогностически неблагоприятным кариотипом методом случайного выбора в качестве последнего курса консолидации назначали ТГСК или химиотерапию. Если больному была назначена ТГСК и у него имелся совпадающий по HLA сиблинг, ему выполняли аллоТГСК; в остальных случаях проводили аутоТГСК. Трансплантацию выполняли после облучения всего тела. Более подробно результаты ТГСК будут описаны в другой статье.

Больным, которым было назначено 4 курса химиотерапии, вводили митоксантрон и цитарабин (MidAc); тем, кто должен был получить 5 курсов, вводили идарубин, цитарабин, этопозид (ICE), затем — MidAc. Пациентам, которым в качестве 4-го курса была назначена ТГСК, трансплантацию выполняли вслед за восстановлением после MACE. Больным, которым ТГСК была назначена в качестве 5-го курса консолидации, до трансплантации проводили химиотерапию по схеме ICE. Клетки для аутоТГСК обычно получали после 2-го курса; очистки *in vitro* не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в исследование включили 3459 больных из 198 медицинских учреждений Великобритании, Новой Зеландии, Нидерландов и Ирландии. В настоящей статье приведены результаты лечения 2934 пациентов, у которых не было острого промиелоцитарного лейкоза; их демографические характеристики перечислены в табл. 1.

Вторичный ОМЛ диагностирован у 239 больных; гематологическое заболевание имелось в анамнезе у 192 пациентов; химиотерапия — у 79; и то и другое — у 43; информация отсутствовала у 11 пациентов. Ход исследования изображен на рис. 2. В целом 2173 (74 %) больных достигли ПР по критериям Cheson,¹¹ еще у 11 % получена ПРБВ; таким образом, общая частота ответа составила 85 %. Резистентность отмечена в 8 % случаев, летальный исход во

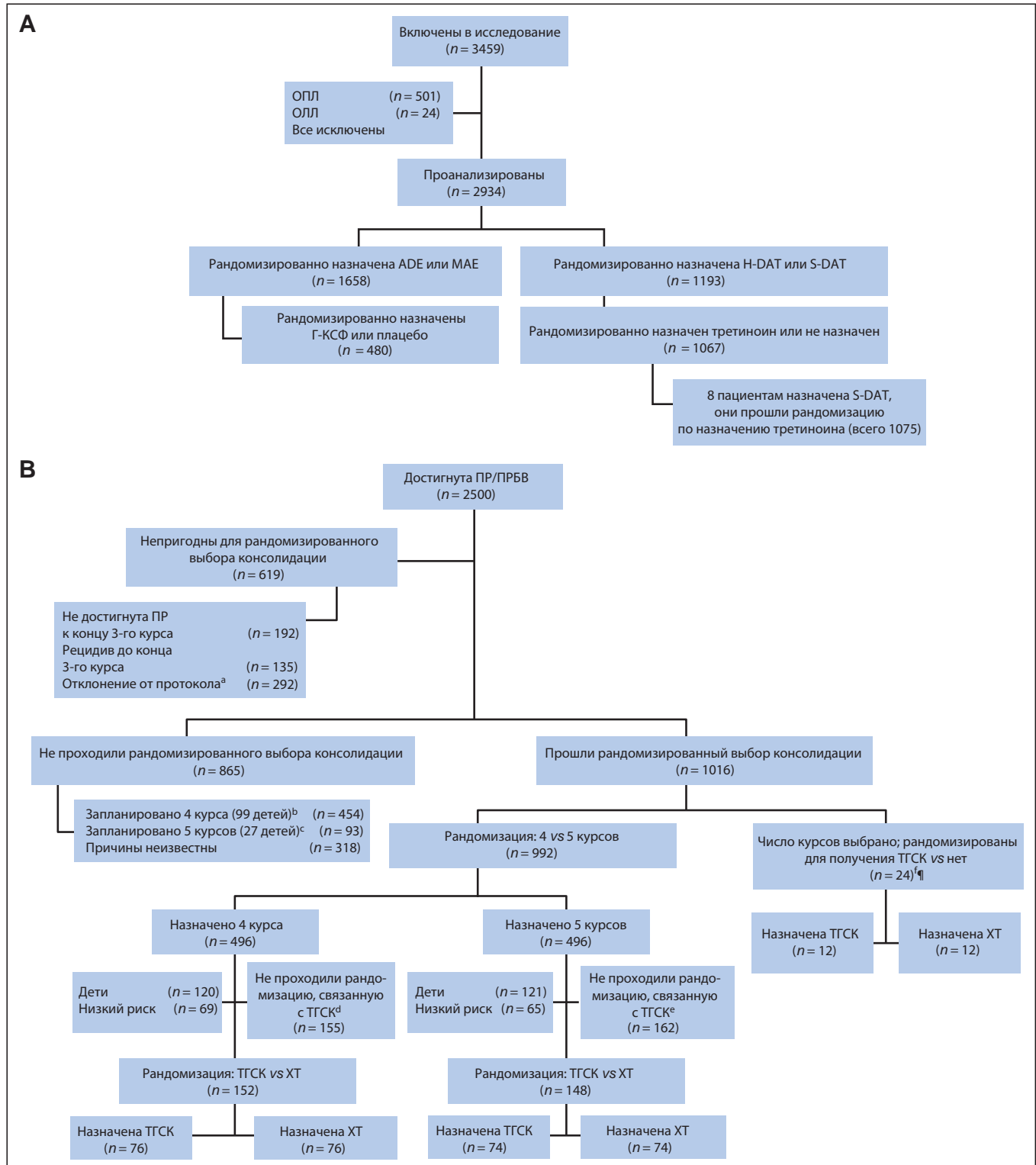


Рис. 2. (А) Распределение больных в фазу индукции. (В) Распределение больных в фазу консолидации. ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ХТ — химиотерапия

^a 121 больной не получил 3-й курс химиотерапии, еще 141 больной не получил терапии после 3-го курса; 12 пациентам выполнена ТГСК в первой ПР; у 18 пациентов причины неизвестны.

^b 259 пациентам была запланирована химиотерапия, 95 — ТГСК; у одного причина неизвестна.

^c 22 пациентам была запланирована химиотерапия, 43 — ТГСК; у одного причина неизвестна.

^d 101 пациенту была запланирована химиотерапия, 25 — ТГСК; у 29 пациентов причины неизвестны.

^e 109 пациентам была запланирована химиотерапия, 22 — ТГСК; у 31 пациента причины неизвестны.

^f 10 пациентам было запланировано провести 5 курсов, трем — 4 курса; у 11 пациентов причины неизвестны.

Таблица 2. Результаты рандомизированной индукции

Результат	MAE, %	ADE, %	ОШ/ОР	95% ДИ	p	Г-КСФ	Плацебо	ОШ/ОР	95% ДИ	p	H-DAT	S-DAT	ОШ/ОР	95% ДИ	p	Третиноин	Без третиноина	ОШ/ОР	95% ДИ	p
ПР	78	78	1,01	0,80–1,28	0,9	74	74	1,01	0,67–1,52	1,00	68	69	1,03	0,81–1,31	0,8	68	68	1,02	0,79–1,32	0,9
ПРБВ	8	8	ПР/ПРБВ 1,06	0,80–1,39	0,70	6	10	ПР/ПРБВ 1,34	0,84–2,14	0,20	16	16	ПР/ПРБВ 1,02	0,75–1,40	0,9	15	16	ПР/ПРБВ 1,16	0,84–1,61	0,4
Резистентность	8	8	1,00	0,70–1,42	1,00	11	10		0,59–1,88	0,90	8	9	0,98	0,65–1,47	0,9	9	7	1,29	0,84–1,98	0,2
Смерть во время индукции	6	6	1,12	0,75–1,68	0,60	9	5	1,76	0,88–3,49	0,11	8	7	1,07	0,70–1,65	0,7	8	8	1,02	0,65–1,58	0,9
30-дневная летальность	6	5				8	7				7	6				7	7			
8-недельная летальность	8	6				13	8				10	7				9	10			
Частота рецидивов (8-летняя)	48	57	0,81	0,69–0,94	0,006	59	58	1,14	0,86–1,50	0,40	61	61	1,01	0,85–1,19	0,9	59	62	0,78	0,78–1,11	0,4
Смерть в ПР (8-летняя)	17	14	1,28	0,96–1,71	0,10	21	22	0,98	0,61–1,58	0,90	21	23	0,85	0,61–1,18	0,3	21	22	1,16	0,82–1,63	0,4
БРВ (8-летняя)	43	37	0,89	0,78–1,02	0,09	32	33	1,09	0,86–1,39	0,50	31	30	0,97	0,84–1,13	0,7	32	29	0,98	0,83–1,14	0,8
ОВ (8-летняя)	42	39	0,96 (0,85–1,09)	p = 0,5		30	37	1,20	0,97–1,49	0,09	31	32	1,01	0,88–1,17	0,8	33	30	0,98	0,85–1,14	0,8

время индукции — в 7 %. Результаты лечения вторичного ОМЛ были значительно хуже, чем первичного ОМЛ или МДС (вторичный ОМЛ: ПР/ПРБВ — 64 %, ОВ — 17 %, БРВ — 19 %; первичный ОМЛ: ПР/ПРБВ — 87 %, ОВ — 40 %, БРВ — 38 %; МДС: ПР/ПРБВ — 84 %, ОВ — 68 %, БРВ — 62 %).

Сравнение различных вариантов индукции

Назначенное лечение в 1-м курсе получило 98 % пациентов, рандомизированных по дозе цитарабина, и более 99 % пациентов, рандомизированных для получения ADE vs MAE. Назначенное лечение проведено у 95 % больных, прошедших рандомизацию для получения третиноина. Медиана времени между 1-м и 2-м курсом была равна 38 дням.

ADE vs MAE

Для сравнения было набрано 1658 пациентов. Различий в частоте ПР, ПРБВ, резистентности, летальности во вре-

мя индукции, 30-дневной и 8-недельной летальности не отмечено (табл. 2). Хотя схема MAE статистически значимо снизила частоту рецидивов (48 vs 57 %; ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,94; p = 0,006), наблюдалась тенденция к повышению летальности в ПР, а БРВ и ОВ не имели статистически значимых отличий.

Г-КСФ vs плацебо

Рандомизацию прошло 480 пациентов. Общая частота ответа составила 81 % (ПР 74 %, ПРБВ 7 %). У больных, получавших Г-КСФ, наблюдалось некоторое снижение ОВ (30 vs 37 %; ОР 1,20; 95% ДИ 0,97–1,49; p = 0,09), но статистически значимых отличий в частоте ПР, рецидивов, летальности в ПР и БРВ не отмечено.

S-DAT vs H-DAT

Рандомизацию прошло 1183 пациента. Общая частота ответа составила 84 % (ПР 68 %, ПРБВ 16 %). Различий

Таблица 3. Восстановление кроветворения и сопроводительная терапия

Показатель	MAE	ADE	p	Г-КСФ	Плацебо	p	H-DAT	S-DAT	p	Третиноин	Без третиноина	p
Восстановление АЧН, медиана, дни ^a												
Курс 1	22,0	20,0	0,01	17,0	21,0	< 0,0001	19,0	19,0	0,7	18,0	19,0	0,2
Курс 2	27,0	18,0	< 0,0001	20,0	20,0	0,5	18,0	16,0	0,001	17,0	17,0	0,8
Восстановление числа тромбоцитов, медиана, дни ^a												
Курс 1	21,0	19,0	0,0006	22,0	19,0	0,01	21,0	18,0	0,008	20,0	19,0	0,3
Курс 2	34,0	18,0	< 0,0001	27,0	25,0	0,2	27,0	21,0	0,0003	25,0	24,0	0,7
Среднее число единиц эритроцитной массы												
Курс 1	11,5	10,6	0,007	14,0	13,2	0,3	13,2	11,9	0,0001	12,7	12,4	0,8
Курс 2	8,3	5,6	< 0,0001	8,7	7,9	0,2	7,5	6,3	0,0004	7,0	6,9	0,6
Среднее число единиц тромбоцитной массы												
Курс 1	34,9	32,5	0,16	45,7	44,0	0,7	24,7	22,1	0,02	22,7	23,0	0,7
Курс 2	23,9	14,9	< 0,0001	27,2	27,2	0,8	14,4	9,7	< 0,0001	12,1	12,5	0,8
Среднее число дней в/в введения антибиотиков												
Курс 1	20,2	19,4	0,12	18,7	18,9	0,6	19,5	18,8	0,3	19,3	19,2	0,8
Курс 2	15,6	10,5	< 0,0001	11,5	12,2	0,3	10,9	8,8	0,0003	9,5	10,2	0,3
Медиана длительности госпитализации, дни												
Курс 1	32,9	30,2	< 0,0001	30,3	31,9	0,004	32,9	30,8	0,004	31,9	32,2	0,4
Курс 2	29,5	22,2	< 0,0001	25,9	24,2	0,17	25,4	23,2	0,0008	24,1	24,9	0,4

ПРИМЕЧАНИЕ. Если не указано иного, использован критерий суммы рангов Уилкоксона (U-критерий Манна—Уитни).
 Сокращения: АЧН — абсолютное число нейтрофилов.
^a Лог-ранговый тест.

Таблица 4. Демографические характеристики пациентов, подвергшихся консолидации

Характеристика	5 vs 4 курса		ТГСК vs ХТ	
	5 курсов	4 курса	ТГСК	ХТ
Общее число	496	496	162	162
Возраст, лет				
0–14	117	115	0	0
15–29	77	79	29	30
30–39	81	74	33	30
40–49	91	100	42	45
50–59	119	118	55	54
60 и более	11	10	3	3
Медиана	36	37	44,5	45,5
Диапазон	0–63	0–62	15–62	16–62
Пол				
Женщины	245	252	77	82
Мужчины	251	244	85	80
Диагноз				
Первичный ОМЛ	472	471	154	153
Вторичный ОМЛ	21	22	8	9
МДС	3	3	0	0
Число лейкоцитов, 10 ⁹ /л				
< 10	200	187	80	69
10–49,9	170	178	44	52
50–99,9	62	61	18	20
100 и более	55	61	17	19
Данные утрачены	9	9	3	2
Медиана	14,85	17,6	10,9	15,6
Диапазон	0,3–559	0,4–470	0,4–279	0,7–275
ОС ВОЗ, баллы				
0	281	312	107	103
1	147	141	45	44
2	34	20	5	8
3	30	20	5	6
4	4	3	0	1
Кариотип				
Благоприятный	91	93	0	3
Промежуточный	290	290	116	124
Неблагоприятный	30	31	7	4
Неизвестен	85	82	39	31
Подтип по FAB				
M0	13	14	5	4
M1	70	89	29	35
M2	143	137	39	36
M4	112	101	33	43
M5	75	75	21	18
M6	16	17	12	7
M7	13	10	7	1
Билинейный	0	0	0	0
РАИБ-Т	12	18	1	5
Другой/неизвестен	42	35	15	13
Назначенная индукция				
ADE	174	171	54	57
MAE	140	146	40	42
Не рандомизированы	182	179	68	63
Г-КСФ	37	41	13	21
Плацебо	40	48	18	17
Не рандомизированы	399	397	131	124
H-DAT	83	78	30	30
S-DAT	81	77	32	31
Не рандомизированы	332	341	100	101
Третиноин	80	75	32	30
Без третиноина	68	70	26	29
Не рандомизированы	348	351	104	103

(окончание в следующей колонке)

Таблица 4. Демографические характеристики пациентов, подвергшихся консолидации (окончание)

Характеристика	5 vs 4 курса		ТГСК vs ХТ	
	5 курсов	4 курса	ТГСК	ХТ
Консолидация				
4 курса	—	—	76	76
5 курсов	—	—	74	74
Не рандомизированы	—	—	12	12
ТГСК	74	76	—	—
ХТ	74	76	—	—
Не рандомизированы	348	344	—	—

Сокращения: FAB — франко-американско-британская классификация; ОС ВОЗ — общее состояние по шкале ВОЗ; РАИБ-Т — рефрактерная анемия с избытком бластов в фазе трансформации; ХТ — химиотерапия.

в частоте ответа, резистентности, летальности во время индукции, 30-дневной и 8-недельной летальности не отмечено (см. табл. 2). 8-летняя выживаемость составила 31 vs 32 % без различий в частоте рецидивов, летальности в ПР и БРВ.

Третиноин

Медиана длительности лечения третиноином составила 56 дней, случаев ретиноидного синдрома не отмечено. Применение третиноина не повлекло статистически значимых различий в частоте ответа, рецидивов, ОВ и БРВ.

Взаимодействие

Статистически значимых взаимодействий не было, за исключением, возможно, лучшей ОВ при использовании схемы ADE у больных более старшего возраста ($p = 0,08$ для тренда) и худших результатов лечения при введении Г-КСФ больным с благоприятными вариантами кариотипа ($p = 0,02$ для тренда; рис. A1–A4 приложения, доступного только через Интернет). Различий между группами по любому типу заболевания не было, не отмечено также гетерогенности эффекта лечения.

Негематологическая токсичность

MAE и H-DAT оказывали выраженное токсическое действие на ЖКТ. Эффект митоксантрона становился заметным только на 2-м курсе, однако эффект повышенной дозы цитарабина наблюдался при обоих курсах консолидации. Различий по негематологической токсичности при добавлении третиноина или Г-КСФ не отмечено.

Гематологическая токсичность и потребление ресурсов

При сравнении ADE и MAE отмечено, что митоксантрон значительно замедлял восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов (табл. 3). Более высокая доза цитарабина в схеме H-DAT статистически значимо задерживала восстановление числа нейтрофилов во 2-м курсе и числа тромбоцитов — в обоих курсах. В обеих группах, рандомизированных для получения третиноина, время восстановления было близким.

Введение Г-КСФ статистически значимо ускоряло восстановление числа нейтрофилов в 1-м курсе (17 vs 21 день; $p < 0,0001$), в то же время восстановление числа тромбоцитов замедлялось (22 vs 19 дней; $p = 0,01$). Статистически значимых различий по времени восстановления во 2-м курсе не отмечено.

Эти результаты сказывались и на потреблении ресурсов. Г-КСФ сокращал время госпитализации после 1-го курса (30,3 vs 31,9 дня; $p = 0,004$). Более длительное восстановление после MAE сохранялось и во время консолидации (восстановление числа нейтрофилов в 3-м курсе 29 vs 26

дней; $p < 0,0001$; тромбоцитов — 39 vs 30 дней; $p < 0,0001$; нейтрофилов в 4-м курсе — 34 vs 32 дня; $p = 0,006$; тромбоцитов — 45 vs 35 дней; $p < 0,0001$). Другие рандомизации не приводили к статистически значимым различиям, за исключением более медленного восстановления числа тромбоцитов в 3-м курсе Н-DAT (37 vs 35 дней; $p = 0,002$). По сравнению с получавшими МАЕ большее число больных, которым была назначена АДЕ, прошли рандомизацию консолидации (4 vs 5 курсов, 51 vs 42 %; $p = 0,0003$; ТГСК 13 vs 10 %; $p = 0,04$). При сравнении других параметров индукции не выявлено различий в прохождении последующих рандомизаций.

Сравнение консолидации

На рис. 2, В показан ход исследования у 2500 пациентов, у которых удалось добиться ремиссии; 992 из них участвовали в рандомизации для получения 4 vs 5 курсов консолидации (496 vs 496) и 324 — в рандомизированном назначении трансплантации (162 vs 162) (табл. 4). Из участников, которым планировалось провести 4 или 5 курсов, соответственно 152 и 148 человек прошли рандомизацию по ТГСК. Кроме того, 24 пациента прошли только рандомизацию по ТГСК. Проведено 25 алло- и 93 аутоТГСК (21 и 90 соответственно в первой ПР); в 7 случаях трансплантацию провели от неродственного донора или ее тип не был указан. На рис. 2, В показаны причины, по которым пациенты не прошли рандомизацию. Те, кто проходил рандомизацию консолидации, отличались лучшим прогнозом и имели более молодой возраст. У большинства больных с ПРБВ ответ на момент проведения рандомизации еще не был получен. У пациентов, рандомизированных для получения 4 курсов химиотерапии без ТГСК, демографические характеристики и результаты лече-

ния были близкими к этим параметрам у больных, которые не проходили рандомизацию для назначения этого вида терапии.

Пятый курс консолидации не привел к изменениям в частоте рецидивов, летальности в ПР, БРВ и ОВ (рис. 3). Не обнаружено взаимодействия с демографическими характеристиками или рандомизацией индукции, хотя и имелась тенденция к снижению выживаемости у пациентов старше 40 лет в случае проведения 5-го курса консолидации ($p = 0,09$ для гетерогенности; рис. 5 приложения, доступно только через Интернет). Среди пациентов, которым было запланировано провести 4 или 5 курсов, намеченное лечение выполнено у 93 и 72 % соответственно. Выживаемость больных, получивших ТГСК и только химиотерапию, не имела статистически значимых отличий, несмотря на снижение числа рецидивов в первом случае (59 vs 68 %; ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99; $p = 0,04$). Статистически значимой гетерогенности между группами не отмечено (рис. 6 приложения, доступно только через Интернет).

Если учитывать пациентов, не проходивших рандомизацию на трансплантацию, насчитывался 481 больной, достигший ремиссии, у которого риск был повышен и имелся донор-сиблинг. Чтобы дополнительно оценить роль аллоТГСК, этих пациентов сравнивали в менделевском анализе «есть донор/нет донора» с больными, не имевшими донора. У пациентов с кариотипом промежуточного риска статистически значимое снижение частоты рецидивов (47 vs 58 %; $p = 0,002$) не трансформировалось в значимое повышение выживаемости (51 vs 44 %; $p = 0,2$); также не обнаружено статистически значимых различий в частоте рецидивов и выживаемости по сравнению с участниками с кариотипом высокого риска (частота рецидивов: 65 vs

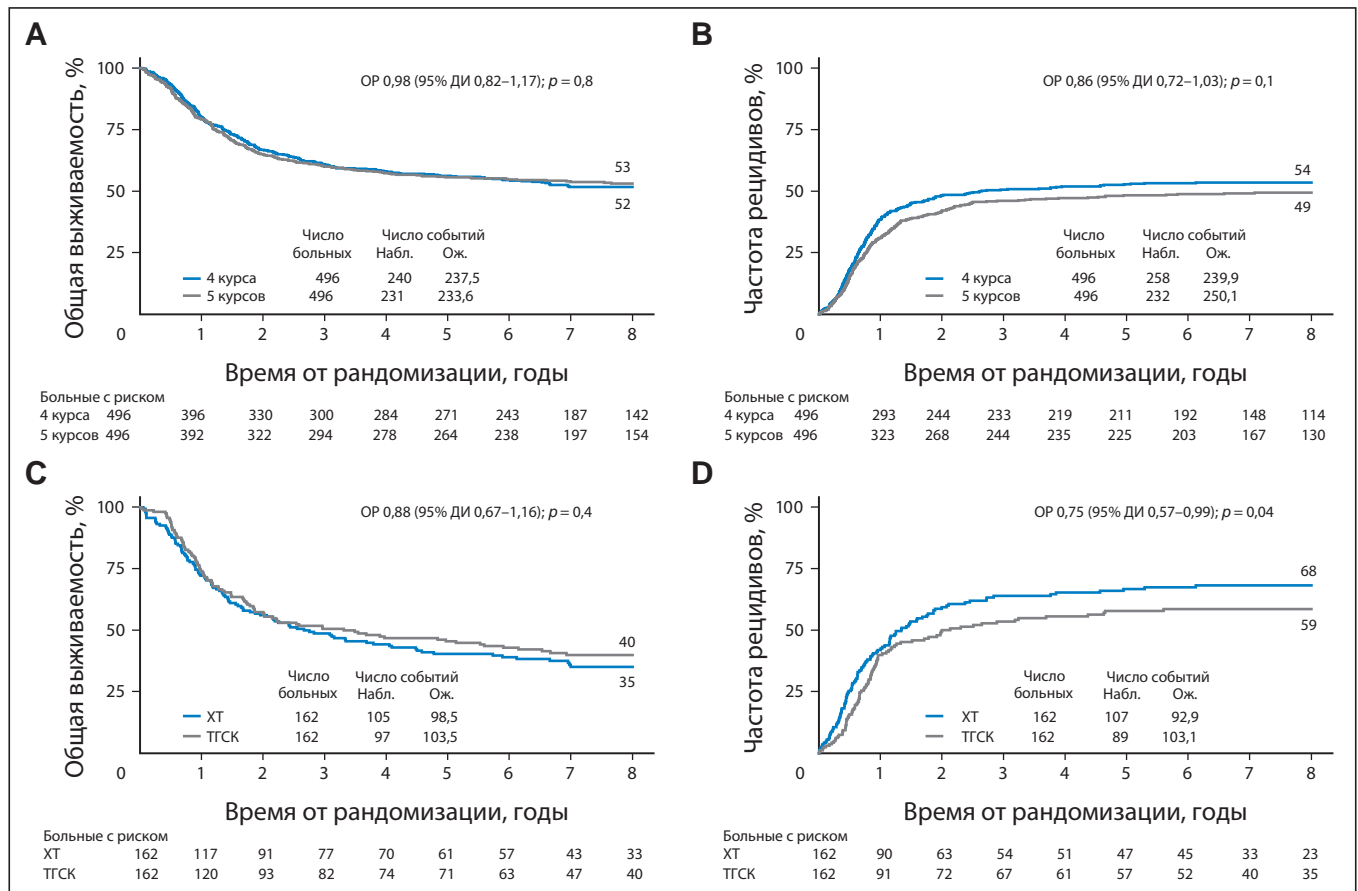


Рис. 3. Результаты консолидации в исследовании MRC AML12. (А) Общая выживаемость после 4 vs 5 курсов консолидации. (Б) Частота рецидивов после 4 vs 5 курсов консолидации. (С) Общая выживаемость после ТГСК vs химиотерапия. (Д) Частота рецидивов после ТГСК vs химиотерапия. Набл. — наблюдаемое; Ож. — ожидаемое; ХТ — химиотерапия

69 %; $p = 0,9$; выживаемость: 30 vs 32 %; $p = 0,3$). Среди имевших донора 267 пациентов получили ТГСК в первой ПР, 68 — во второй; среди не имевших донора-сiblingа 67 пациентов получили ТГСК от неродственного донора в первой ПР, 96 — во второй. Из этого можно сделать вывод, что анализ «есть донор/нет донора» имел ограниченную информативность при оценке аллоТГСК в первой ПР. Поэтому у пациентов моложе 45 лет мы применяли анализ Мантеля—Байара, чтобы оценить время трансплантации.¹² аллоТГСК в первой ПР улучшала БРВ (40 vs 30 %; $p = 0,006$), но не ОВ в целом (43 vs 41 %; $p = 0,4$), которая была близка у больных из группы стандартного риска (БРВ 45 vs 32 %; $p = 0,005$; ОВ 48 vs 44 %; $p = 0,3$). В то же время ТГСК статистически значимо увеличивала БРВ и ОВ у 12 % пациентов с высоким риском (БРВ 39 vs 9 %; $p = 0,0007$; ОВ 41 vs 10 %; $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше целью была оптимизация стандартной химиотерапии; аналогичные попытки предпринимались и другими исследователями.¹³⁻¹⁵ Некоторые авторы изучали митоксантрон и не обнаружили существенного улучшения результатов лечения. По нашим данным, частота ремиссий не повысилась; качество ремиссий было выше, что сопровождалось снижением числа рецидивов, но за счет более выраженной миелосупрессии и замедленного восстановления картины крови (последнее возникало в фазу индукции и сохранялось в фазу консолидации). Наконец, применение митоксантрона требовало значительного усиления сопроводительной терапии и повышало летальность во время ремиссии. В результате БРВ и ОВ не увеличились. МАЕ также ухудшала следование рандомизации консолидации; эти выводы согласуются с результатами другого крупного исследования.¹⁶ Тем не менее повышенная интенсивность индукции может обеспечить сходную выживаемость при меньших затратах на лечение в целом. При учете пациентов, оставшихся в живых через 9 мес. (т. е. закончивших лечение полностью), ОВ у больных, получивших 3 курса МАЕ, не имела статистически значимых отличий от этого показателя у получивших 4–5 курсов АДЕ ($p = 0,17$). Однако было бы неверным утверждать обратное: 2–3 курса АДЕ были хуже 2–3 курсов МАЕ ($p = 0,003$); выживаемость была ниже, чем после 4–5 курсов АДЕ ($p = 0,08$).

Удвоение суточной дозы цитарабина до 400 мг/м² усиливало миелосупрессию во время индукции, но не в такой степени, как МАЕ, и не снижало вероятность проведения рандомизации консолидации (33 vs 33 %). При таком уровне дозы не наблюдалось усиления противолейкозного эффекта, как при ранее описанных попытках повышения дозы цитарабина во время индукции.^{17,18} Также не обнаружено какого-либо положительного результата от введения во время индукции третиноина, что соответствует данным рандомизированного исследования с участием более молодых пациентов из M.D. Anderson Cancer Center,¹⁹ но не наблюдения, включившего больных более старшего возраста из Ульма (Германия).²⁰ В каждом из этих исследований режим введения третиноина отличался, что может объяснить неодинаковые результаты. Сведения о связи между мутациями генов или гиперэкспрессией и результатами применения третиноина будут опубликованы в другой статье; кратко можно сказать, что статистически значимой связи между выживаемостью и мутациями *NPM1* или гиперэкспрессией *MN1* не обнаружено.

У более молодых больных как оптимальное число курсов консолидации, так и использование ТГСК в первой ПР остаются предметом дискуссии. Мы показали, что 5-й курс не приносит пользы, более того, у пациентов старше 40 лет он может оказывать отрицательное воздействие. Еще одна проблема — следование протоколу лечения. Из 2034 больных, достигших ПР/ПРБВ и получивших минимум три курса, 58 % получили четыре курса, 26 % — пять, 16 % — три (последним курсом могла быть ТГСК). Среди пациентов, которые могли получить 4 курса химиотерапии, нескорректированное сравнение с участниками, получившими 3 и 4 курса, показало общее преимущество последней группы (62 vs 40 %). После корректировки по группе риска, демографическим показателям и восстановлению картины крови после индукции не обнаружено положительного эффекта в группах низкого (ОР 0,72; 95% ДИ 0,43–1,19; $p = 0,2$) или стандартного риска (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,06; $p = 0,2$), однако в группе высокого риска отмечено очевидное улучшение (ОР 0,57; 95% ДИ 0,44–0,74; $p < 0,0001$; $p = 0,02$ для гетерогенности). Хотя достаточных доказательств того, что для групп низкого и промежуточного риска достаточно 3 курсов, нет, этот вопрос заслуживает изучения в проспективном исследовании, таком как наше AML17.

ОВ при лечении по схемам S-DAT/H-DAT была ниже, чем при терапии по схемам MAE/ADE, однако это объясняется отсутствием детей в группе S-DAT/H-DAT. В последние годы выделена категория ПРБВ, хотя ее значение для выживаемости неясно.^{11,21} В нашем исследовании выживаемость 327 больных с ПРБВ не была статистически значимо хуже, чем у пациентов с ПР (32 vs 46 %; ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,87; $p = 0,0004$; результат скорректирован по возрасту, числу лейкоцитов, общему состоянию, кариотипу и типу заболевания); это объясняется повышенной летальностью у больных с ПР (28 vs 16 %; скорректированное ОР 0,54; 95% ДИ 0,38–0,76; $p = 0,0003$) при отсутствии статистически значимых различий в частоте рецидивов (скорректированное ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10; $p = 0,3$).

Нежелание лечащих врачей и пациентов участвовать в рандомизированном назначении ТГСК означает, что ожидаемая доказательная база для ТГСК в первой ПР не создана. Тем не менее рандомизированные данные не свидетельствуют в пользу ТГСК, даже при использовании всей информации нет достаточных доказательств ее благоприятного эффекта у пациентов с промежуточным риском. Кроме того, в связи со все более широким применением ТГСК от неродственных доноров и ТГСК во второй ПР анализы типа «есть донор/нет донора» могли утратить свою адекватность. Альтернативный подход Мантеля—Байара,¹⁵ который позволяет переносить данные пациента на момент аллоТГСК в первой ПР на трансплантационную кривую (однако при этом может сохраняться систематическая ошибка в пользу ТГСК),¹⁵ продемонстрировал статистически значимый благоприятный эффект только для больных с высоким риском. Появление режимов кондиционирования сниженной интенсивности и новых молекулярных маркеров с прогностическим значением означает, что проблема трансплантации в первой ПР остается неразрешенной, а следовательно, должна оцениваться в будущих проспективных исследованиях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Alan K. Burnett, Donald W. Milligan, Anthony H. Goldstone, Keith Wheatley

Предоставление материалов исследования или больных: Alan K. Burnett, Donald W. Milligan, Anthony H. Goldstone, Archibald G. Prentice, Mary-Frances McMullin, Andrew Duncombe, Brenda Gibson

Сбор и обработка данных: Alan K. Burnett, Robert K. Hills, Keith Wheatley

Анализ и интерпретация данных: Robert K. Hills, Keith Wheatley

Подготовка рукописи: Alan K. Burnett, Robert K. Hills

Окончательное одобрение рукописи: Alan K. Burnett, Robert K. Hills, Donald W. Milligan, Anthony H. Goldstone, Archibald G. Prentice, Mary-Frances McMullin, Andrew Duncombe, Brenda Gibson, Keith Wheatley

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341:1051-1062, 1999
2. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, et al: Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukaemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC AML10). *Blood* 89:2311-2318, 1997
3. Yang GS, Minden MD, McCulloch EA: Regulation by retinoic acid and hydrocortisone of the anthracycline sensitivity of blast cells of acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 8:2065-2075, 1994
4. Lishner M, Curtis JE, Minkin S, et al: Interaction between retinoic acid and cytosine arabinoside affecting the blast cells of acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 3:784-788, 1989
5. Hu ZB, Minden MD, McCulloch EA: Direct evidence for the participation of bcl-2 in the regulation by retinoic acid of the cytarabine sensitivity of leukemic stem cells. *Leukemia* 9:1667-1673, 1995
6. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens R, et al: Randomized comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation in intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: Results of MRC AML 10 Trial. *Lancet* 351:700-708, 1998
7. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al: The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: Results of the UK MRC AML10 Trial. *Br J Haematol* 118:385-400, 2002
8. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, et al: Presenting white cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis acute promyelocytic

- leukemia treated with all-trans retinoic acid: Result of the randomized MRC Trial. *Blood* 93:4131-4143, 1999
9. Grimwade D, Harrison G, Walker H, et al: Hierarchical cytogenetic classification is highly predictive of outcome in AML arising at all ages: Analysis of 4225 cases entered in the UK MRC Leukaemia Trials. *Blood* 96:825a, 2000
10. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 Trial. *Blood* 92:2322-2333, 1998
11. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 21:4642-4649, 2003
12. Mantel N, Byar DP: Evaluation of response-time data involving transient states: An illustration using heart-transplant data. *J Am Stat Assoc* 69:81-86, 1974
13. Arlin Z, Case DC, 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
14. Wahlin A, Hornsten P, Hedenus M, et al: Mitoxantrone and cytarabine versus daunorubicin and cytarabine in previously treated patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 28:480-483, 1991
15. Pavlovsky S, Llaven J, Gonzalez 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
16. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, et al: Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: The EORTC and GIMEMA groups study AML-10. *J Clin Oncol* 27:5397-5403, 2009
17. Bishop JF, Matthews JP, Young GA: A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87:1710-1717, 1996
18. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al: A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study. *Blood* 88:2841-2851, 1996
19. Estey EH, Thall PF, Pierce S, et al: Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 93:2478-2484, 1999
20. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al: Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 18:1798-1803, 2004
21. Estey E, Sun Z, Rowe J, et al: A 3,239-patient combined Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), M.D. Anderson Cancer Center (MDA) analysis of the effect of CR vs responses < CR on long-term survival in newly-diagnosed AML treated with cytarabine-containing regimens: Implications for targeted drug development. *Blood* 110:94a, 2007

НКАМЛ — пилотное исследование по изучению безопасности и выполнимости гаплоидентичной трансплантации НК-клеток при остром миелоидном лейкозе у детей

Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Stanley Pounds, Barbara Rooney, Teresa Bell, Ching-Hon Pui, Wing Leung

Departments of Oncology, Biostatistics, and Pathology, St. Jude Children's Research Hospital; and the Department of Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, College of Medicine, Memphis, TN.

Получено 3 июня 2009 г.; одобрено 6 октября 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 19 января 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Частично поддержано Cancer Center Support (CORE), грантом № P30 CA021765-30 от the National Institutes of Health, посредством Center of Excellence с помощью гранта от State of Tennessee, а также средствами от American Lebanese Syrian Associated Charities.

Частично доложено на 45-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 29 мая — 2 июня 2009 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 Jeffrey E. Rubnitz, MD, PhD, Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, 262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-2794; e-mail: jeffrey.rubnitz@stjude.org.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2806-955/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4590

РЕФЕРАТ

Цель

Провести пилотное исследование, изучающее возможность и безопасность трансплантации, а также приживление гаплоидентичных естественных киллерных клеток (НК-клеток) после иммуносупрессивной химиотерапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование Pilot Study of Haploidentical Natural Killer Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia (NKAML) включено 10 пациентов в возрасте от 0,7 до 21 года, которые получили химиотерапию в полном объеме и достигли первой полной ремиссии. Больные получали циклофосфамид в дозе 60 мг/кг в –7-й день и флударабин в дозе 25 мг/м²/сут с –6-го по –2-й день; вслед за этим им вводили НК-клетки (медиана числа клеток 29 × 10⁶/кг), несовпадающие по рецептору, содержащему иммуноглобулиноподобные домены (KIR — killer immunoglobulin-like receptor), и 6 доз интерлейкина-2 (1 млн МЕ/м²). На 2, 7, 14, 21 и 28-й дни после трансплантации изучали химерность, фенотип НК-клеток и выполняли функциональные пробы.

Результаты

Медиана времени приживления трансплантата составила 10 дней (диапазон 2–189 дней), отмечено значительное нарастание количества KIR-несовпадающих НК-клеток (медиана числа клеток в крови на 14-й день — 5800/мл). Наблюдалась умеренная негематологическая токсичность, реакции «трансплантат против хозяина» не было. Средняя продолжительность госпитализации составила 2 дня. При медиане наблюдения 964 дня (диапазон 569–1162 дня) ремиссия сохранялась у всех пациентов. 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 100% (95%-й доверительный интервал 63,1–100%).

Заключение

Невысокодозная иммуносупрессивная терапия и последующая инфузия не совпадающих по KIR-HLA НК-клеток переносятся удовлетворительно; трансплантат приживляется успешно. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности трансплантации KIR-несовпадающих НК-клеток в качестве консолидирующей терапии в исследовании II фазы. Такая терапия сможет уменьшить частоту рецидивов у детей, больных ОМЛ, не увеличивая летальности.

J Clin Oncol 28:955-959. © 2010 American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсификацию терапии и применение новых химиопрепаратов, у $1/3 - 1/2$ детей с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) наступает рецидив заболевания.^{1,2} Бессобытийная выживаемость (БСВ) у этих больных, по данным последних исследований Pediatric Oncology Group³ и Children's Cancer Group,² составляет 36 и 42% соответственно. В современных европейских исследованиях AML-BFM98,¹ MRC 10^{4,5} и NOPHO-AML93⁶ получены сходные результаты (БСВ 47–48%). Поскольку, согласно этим исследованиям, наиболее частой причиной неудач лечения служит ранний рецидив, целесообразно разработать эффективные режимы консолидации ремиссии. Hogan et al.⁷ проана-

лизировали исходы у 1373 детей с ОМЛ, получавших лечение в исследованиях объединенных групп, оценивавших роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Анализ показал, что среди детей, получавших химиотерапию, частота рецидивов в группе благоприятного прогноза составила 30%, группе промежуточного прогноза — 54%, в то время как после ТГСК в аналогичных группах этот показатель был равен 21 и 26% соответственно. Однако летальность, связанная с лечением, у пациентов обеих групп риска, которым была выполнена ТГСК, составила 16%, а у получавших химиотерапию — 7–9%.⁷ Очевидно, необходимо разработать новые подходы к лечению, уменьшающие риск рецидива и не увеличивающие летальность, связанную с ТГСК.

Трансплантация естественных киллерных клеток (НК-клеток) представляется идеальным вариантом терапии для детей с ремиссией ОМЛ, поскольку такое лечение способно обеспечить противолейкозный эффект, не вызывая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и поражения внутренних органов. У человека активность НК-клеток частично регулируется за счет рецепторов, содержащих иммуноглобулиноподобные домены (KIR); эти рецепторы распознают HLA класса I и ингибируют НК-клетки.⁸ При HLA-неидентичной трансплантации у реципиента нет HLA, распознаваемых KIR-рецепторами на донорских НК-клетках, и эти клетки не ингибируются. В исследованиях на животных показано, что опосредованная НК-клетками реакция «трансплантат против лейкоза» может возникнуть в отсутствие РТПХ.⁹ Донорские НК-клетки могут вызывать выраженный противолейкозный эффект, если на опухолевых клетках больного отсутствуют HLA класса I, которые служат лигандами к донорским ингибиторным KIR (т. е. имеется несоответствие лиганда и рецептора); в таких случаях риск рецидива снижается.⁹⁻¹¹ Также показано, что для прогнозирования эффекта «трансплантат против лейкоза» необходимо прямое изучение спектра донорских KIR, а не их лигандов.^{9,10}

Miller et al.¹² изучили перенос и распространение гаплоидентичных НК-клеток без ТГСК. Однако применение в данном исследовании интенсивных режимов кондиционирования и высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) привело к выраженной гематологической и негематологической токсичности, а также увеличению длительности госпитализации. Для изучения безопасности и выполнимости низкодозной иммуносупрессивной терапии с последующей инфузией очищенных гаплоидентичных НК-клеток у детей с ОМЛ мы провели пилотное исследование NKAML (Pilot Study of Haploidentical Natural Killer Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia). Для того чтобы минимизировать токсичность при сохранении возможности приживления гаплоидентичных НК-клеток, мы использовали режим кондиционирования низкой интенсивности. Для уменьшения риска РТПХ и В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний применялся разработанный нами ранее метод очистки и выделения НК-клеток, позволявший свести содержание Т- и В-клеток к минимуму.^{10,13} Наши результаты свидетельствуют, что режим кондиционирования низкой интенсивности с последу-

ющей трансплантацией НК-клеток (при несовпадении KIR донора и HLA реципиента) — многообещающая новая методика, способная снизить риск рецидива у больных ОМЛ, которая характеризуется хорошей переносимостью и удовлетворительным приживлением трансплантата.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования NKAML отбирали пациентов в возрасте от 0,7 до 21 года с полной ремиссией ОМЛ и сохранной функцией внутренних органов. В исследование не включали больных, страдавших синдромом Дауна, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или острым промиелоцитарным лейкозом. После получения информированного согласия от родителей и одобрения от больных включено 10 пациентов в первой полной ремиссии, получивших 4–5 курсов химиотерапии в рамках исследования AML02.¹⁴ Поскольку, согласно протоколу AML02, пациенты высокого риска получали ТГСК, в исследование NKAML включены только больные с низким или промежуточным риском. Как описано ранее,^{9,15} всем пациентам проведено HLA-типирование, а каждому из родителей выполнено исследование поверхностной экспрессии KIR. В качестве режима кондиционирования больные получали циклофосфамид в дозе 60 мг/кг в/в на –7-й день и флударабин 25 мг/м²/сут в/в с –6-го по –2-й день. Для активации и увеличения числа донорских НК-клеток больные получали ИЛ-2 в дозе 1 млн МЕ/м² подкожно через день, начиная с –1-го дня, суммарно 6 введений.

Аферез донорских клеток проводили на –1-й день, после чего на 0-й день в институтской лаборатории Human Applications Laboratory с помощью двухшаговой методики с использованием магнитно-активированной клеточной сортировки выделяли клетки CD3–CD56+.¹³ Для удаления Т-клеток из мононуклеаров, полученных путем лейкоафереза, применяли систему CliniMACS (Miltenyi Biotec, США), в которой использовались гранулы, покрытые антителами к CD3. Затем клеточную массу, очищенную от клеток CD3, обогащали клетками CD56+ посредством инкубации с гранулами, покрытыми антителами к CD56. Число НК-клеток и их чистоту определяли с помощью цитофлуометрии, как описано ранее.¹³ Поскольку целью исследования была оценка цитотоксичности донорских НК-клеток, очищенную клеточную массу вводили на 0-й день непосредственно после обогащения и не подвергали обработке *in vitro* ИЛ-2 или другими цитокинами.

Исследования химерности, фенотипа и функции НК-клеток проводили на 2, 7, 14, 21 и 28-й дни после трансплантации по ранее описанным методикам.^{9,10,16} Химерность оценивали на иммунологически выделенных НК-клетках с помощью стандартных методик определения числа тандемных повторов.¹⁷ Для оценки фенотипа НК-клеток выполняли прямое измерение поверхностной экспрес-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование NKAML

ИНП	На момент постановки диагноза					Реципиент					Пик НК-клеточной химерности		НК-клеточный трансплантат		
	Возраст, годы	Пол	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Карิโอтип	FAB	HLA-Bw	HLA-C	Несовпадение KIR донора ^a	Несовпадение лиганда донора ^b	День	Донорские клетки, %	НК-клетки, 10 ⁶ /кг	Т-клетки, 10 ⁶ /кг	В-клетки, 10 ⁶ /кг	
1	0,9	Ж	20	46,XX	M5	4/6	Asn80/Lys80	Нет	Нет	7	7	38,7	НО	0,106	
2	3,0	Ж	14	t(1;22)	M7	6/6	Asn80/Asn80	2DL1, 3DL1	Нет	7	2	27,2	НО	1,700	
3	0,2	Ж	41	t(1;22)	M7	4/6	Asn80/Asn80	2DL1	Lys80	28	30	31,1	НО	0,652	
4	2,0	М	145	inv(16)	M4Eo	4/4	Asn80/Asn80	2DL1	Нет	2	6	37,3	НО	0,148	
5	0,7	М	488	t(9;11)	M5	6/6	Lys80/Lys80	2DL2/3, 3DL1	Bw4, Asn80	7	3	80,9	НО	0,135	
6	11,0	Ж	32	t(16;16)	M4Eo	6/6	Asn80/Asn80	2DL1, 3DL1	Bw4	14	8	5,2	НО	0,007	
7	21,0	М	110	+21	M1	4/6	Asn80/Asn80	2DL1	Нет	7	1	7,3	НО	0,004	
8	17,0	Ж	137	t(16;16)	M4Eo	4/4	Lys80/Lys80	2DL2/3	Asn80	28	29	13,3	0,001	НО	
9	8,0	М	84	t(16;16)	M4Eo	6/6	Asn80/Lys80	3DL1	Нет	7	15	47,7	НО	0,087	
10	2,0	М	4	t(11;19)	M5	6/6	Asn80/Asn80	2DL1, 3DL1	Lys80	7	2	13,4	НО	0,082	

Сокращения: FAB — франко-американско-британская классификация; ИНП — индивидуальный номер пациента; НО — не определяется (т. е. ниже порога чувствительности 0,001).

^a Модель рецептор–лиганд.

^b Модель лиганд–лиганд.

сии KIR посредством цитофлуометрии.⁹ Также использовали анализ секреции европия *in vitro* для оценки цитотоксичности периферических НК-клеток.⁹ Исследование костного мозга на наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) выполняли с помощью цитофлуометрии при включении в исследование, а также через 1, 2 и 4 мес. после инфузии НК-клеток.¹⁸

БСВ определяли как время от включения в исследование AML02 до рецидива, развития другой злокачественной опухоли или смерти; живых пациентов без событий цензурировали на момент последнего контрольного осмотра. БСВ вычисляли по методу Каплана—Мейера, доверительный интервал определяли по биномиальному распределению, т. к. ни одного события не наступило. Биномиальный интервал вычисляли по числу пациентов с риском. Исследование NKAML одобрено этическим комитетом больницы св. Иуды и подпадает под действие Investigational Device Exemption, заявка № 11533.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста больных составила 2,5 года (диапазон от 8 мес. до 21 года). Медиана числа лейкоцитов на момент постановки диагноза была равна $62 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $4\text{--}487 \times 10^9/\text{л}$) (табл. 1). *CBF β -MUN 11*-позитивный лейкоз диагностирован у 4 пациентов, у 6 пациентов выявлены цитогенетические нарушения промежуточного риска (два случая *RBM 15-MKL 1* и по одному случаю *MLL-ENL*, *MLL-AF9*, +21 и нормального кариотипа). МОБ на момент включения в исследование не обнаружена ни у одного больного. Введение циклофосфида, флударабина и ИЛ-2 не сопровождалось выраженной токсичностью: у одного больного отмечены эритема и отек в области инъекции ИЛ-2, у второго — острая респираторная инфекция, третьему по-

требовалась госпитализация на 2 дня по поводу фебрильной нейтропении. Медиана продолжительности госпитализации составила 2 дня (диапазон 0–3 дня), медиана времени до восстановления уровня нейтрофилов (абсолютное число нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) равнялась 12 дням (диапазон 9–56 дней). Лишь у одного пациента (индивидуальный номер 8) не отмечено восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов к +21-му дню: число нейтрофилов восстановилось на +56-й день, тромбоцитов — лишь на +127-й.

Во всех случаях аферез прошел без осложнений. Медиана числа введенных пациентам НК-клеток составила $29 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон $5\text{--}81 \times 10^6/\text{кг}$), контаминация клеточной массы В-клетками была минимальной (медиана $0,097 \times 10^6/\text{кг}$; см. табл. 1). Лишь в одном трансплантате выявлены Т-клетки, но их число было в 10 раз меньше ($1 \times 10^3/\text{кг}$) уровня, способного вызывать РТПХ.¹⁹ Побочных реакций и РТПХ при инфузии НК-клеток не отмечено. К +14-му дню число НК-клеток в крови нормализовалось у 9 из 10 пациентов (рис. 1, А), а нормальный уровень естественной цитотоксичности против лейкозной клеточной линии K562 отмечен к +7-му дню у всех больных (рис. 1, В).

Приживление НК-клеток у всех пациентов было быстрым (медиана 10 дней, диапазон 2–189 дней), медиана пикового уровня НК-клеточной химерности составила 7 % донорских клеток (диапазон 1–30 %; см. табл. 1). На 4-й неделе донорские НК-клетки продолжали выявляться у 3 больных (диапазон 7–30 %). У всех 9 пациентов, получивших трансплантацию от не совпадавших по KIR доноров, выявлена экспансия не совпадавших по KIR

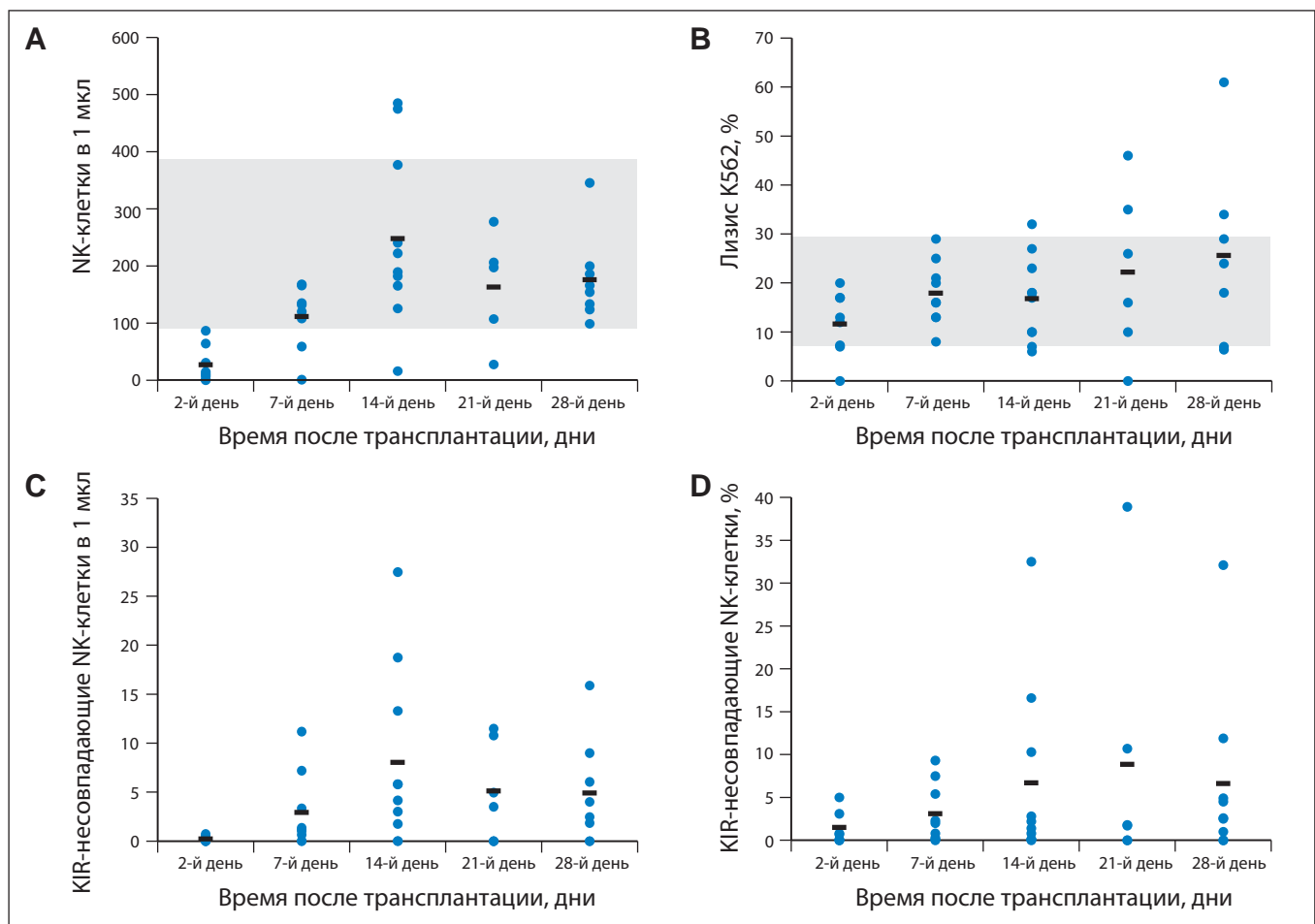


Рис. 1. Приживление и цитотоксичность NK-клеток. (А) Число NK-клеток в 1 мкл крови. (В) Цитотоксическое воздействие на клетки K562: соотношение эффекторных клеток 1:2. (С) Абсолютное число NK-клеток, не совпадающих по KIR. (D) Процент KIR-несовпадающих NK-клеток на 2, 7, 14, 21 и 28-й дни. Серые зоны в схемах (А) и (В) показывают нормальные показатели, полученные при исследовании донорской крови перед трансплантацией

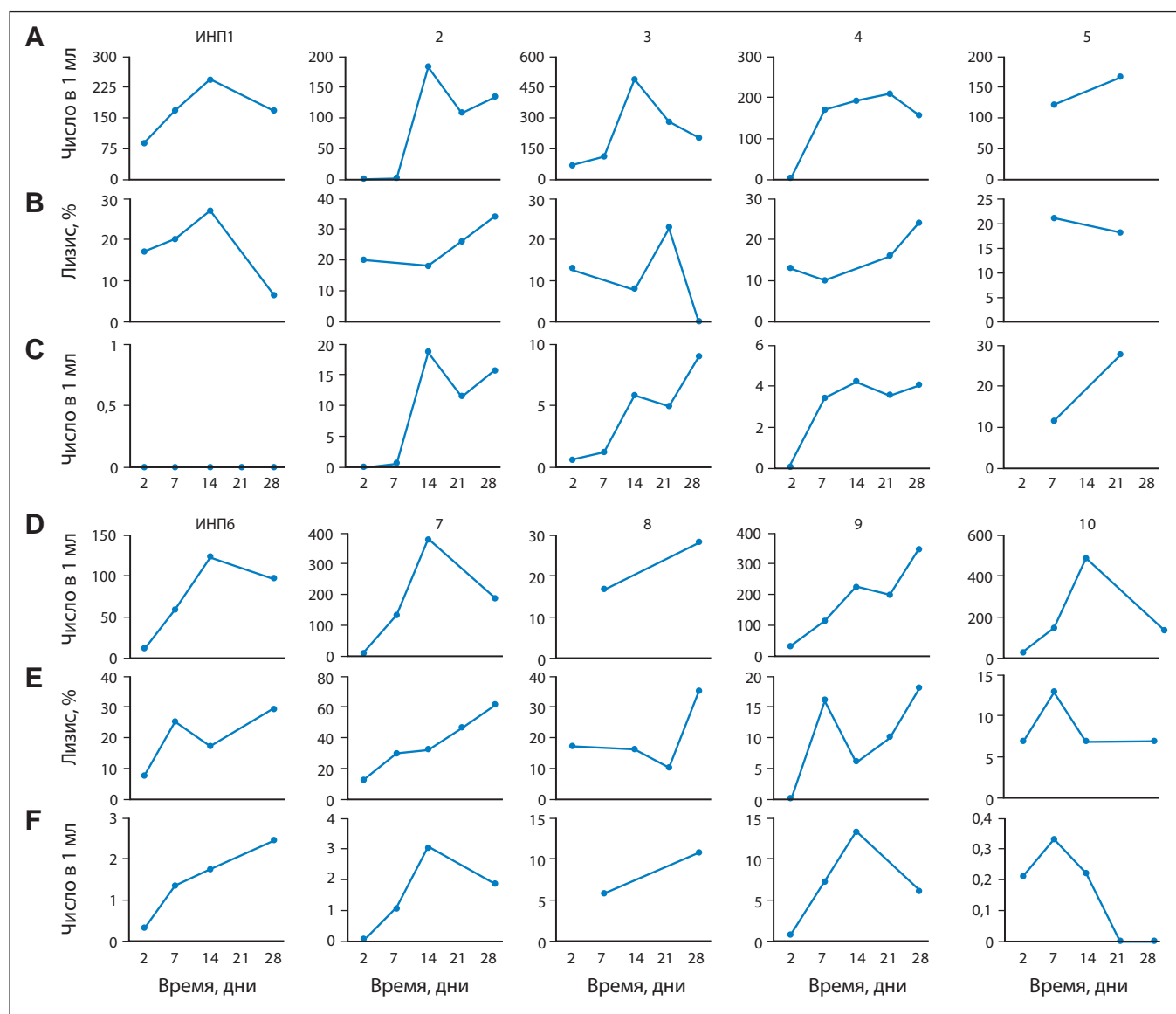


Рис. 2. Характеристики приживления донорских НК-клеток. (A и D) Абсолютное число НК-клеток в 1 мл крови у каждого пациента. (B и E) Цитотоксическое воздействие на клетки K562: соотношение эффекторных клеток 1:2. (C и F) Абсолютное число несовпадающих по KIR NK-клеток у каждого больного. У пациента с индивидуальным номером (ИНП) 1 в отличие от остальных не было не совпадавшего по KIR донора (табл. 1)

НК-клеток (рис. 1, C и D), медиана пикового уровня которой приходилась на 14-й день (диапазон 7–28 дней; см. рис. 2, C). На +2-й день медиана числа не совпадавших по KIR НК-клеток в крови составила лишь 210/мл (диапазон 0–740/мл), в то время как к +14-му дню она возросла до 5800/мл (диапазон 220–27 400/мл). Характеристики приживления трансплантата у каждого пациента показаны на рис. 2.

У одного из пациентов (индивидуальный номер 8) приживление трансплантата заняло длительное время (на +189-й день выявлено 2 % донорских НК-клеток), но в этом случае не было негематологической токсичности. У этого пациента отмечена длительная нейтро-, тромбо- и лимфопения: до +189-го дня абсолютный уровень лимфоцитов крови не достигал $0,5 \times 10^9/\text{л}$. На +261-й день донорские НК-клетки не выявлялись, показатели крови полностью восстановились.

Через 1, 2 и 4 мес. после инфузии НК-клеток у всех пациентов МОБ по-прежнему не определялась. При медиане наблюдения 964 дня (диапазон 569–1162 дня) у всех пациентов сохранялась полная ремиссия (2-летняя БСВ 100 %; 95%-й биномиальный доверительный интервал 61,3–100 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель пилотного исследования НКAML — оценить возможность и безопасность проведения у пациентов, окончивших лечение по поводу ОМЛ, иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом и флударабином с последующей инфузией не совпадающих у донора и реципиента по KIR-HLA НК-клеток. Miller et al.¹² в своем исследовании показали возможность применения НК-клеток у взрослых с рецидивом ОМЛ, однако режим кондиционирования (двукратное введение циклофосфамида в дозе 60 мг/кг) и терапия цитокином (ИЛ-2 в дозе 10 млн МЕ 3 раза в неделю) сопровождалась панцитопенией, лихорадкой, плевритом, гипоксемией и системными расстройствами, что приводило к продолжительной госпитализации. Число Т-лимфоцитов в клеточной массе, применявшейся в исследовании Miller et al.,¹² было достаточным ($2 \times 10^5/\text{кг}$) для РТПХ, а слишком большое число В-клеток привело к развитию фатального лимфопролиферативного заболевания у одного больного. В исследовании НКAML использованы более мягкие схемы кондиционирования и введения ИЛ-2, что позволило проводить их амбулаторно. Введение максимально очищенной от В- и Т-клеток НК-массы проводилось непосредствен-

но, без предварительной обработки *in vitro* цитокинами и не сопровождалось побочными реакциями, связанными с инфузией. Из гематологической токсичности отмечена только длительная нейтропения и тромбопения у одного больного. Это позволяет предположить, что не совпадающие по KIR гаплоидентичные НК-клетки не атакуют гемопоэтические клетки-предшественники реципиента. Важно, что даже при таком безопасном, хорошо переносимом режиме у всех пациентов отмечено удовлетворительное приживление донорских клеток: экспансия KIR-несовпадающих НК-клеток наступала за 1–4 нед. При наблюдении в течение 32 мес. у всех пациентов сохраняется полная ремиссия.

Хотя это пилотное исследование для оценки токсичности, его результаты свидетельствуют, что трансплантация гаплоидентичных НК-клеток — многообещающий метод консолидации полной ремиссии ОМЛ. Для подтверждения безопасности методики и оценки эффективности НК-клеточной терапии необходимы дополнительные исследования. Несмотря на эффективность аллогенной ТГСК, частота рецидивов сохраняется на уровне 21–26 %, а связанная с лечением летальность составляет около 16 %.⁷ Кроме того, немаловажную роль играют ранние и отдаленные осложнения ТГСК, а также ее высокая стоимость.²⁰ Напротив, трансплантация НК-клеток представляется малотоксичным и относительно недорогим видом лечения, которое вряд ли будет иметь большое число поздних осложнений. Важно и то, что достаточное число НК-клеток можно получить от практически любых родственников. Чтобы определить, будет ли терапия НК-клетками безо-

пасной альтернативой ТГСК и снижает ли она риск рецидива у детей с ОМЛ, нами в настоящее время начато исследование II фазы по оценке эффективности трансплантации не совпадающих по KIR НК-клеток в качестве консолидации у больных с ОМЛ промежуточного риска.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Stanley Pounds, Ching-Hon Pui, Wing Leung

Предоставление материалов исследования или больных: Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Barbara Rooney, Teresa Bell, Wing Leung

Сбор и обработка данных: Jeffrey E. Rubnitz, Barbara Rooney, Teresa Bell, Wing Leung

Анализ и интерпретация данных: Jeffrey E. Rubnitz, Stanley Pounds, Barbara Rooney, Teresa Bell, Ching-Hon Pui, Wing Leung

Подготовка рукописи: Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Stanley Pounds, Ching-Hon Pui, Wing Leung

Окончательное одобрение рукописи: Jeffrey E. Rubnitz, Hiroto Inaba, Raul C. Ribeiro, Stanley Pounds, Barbara Rooney, Teresa Bell, Ching-Hon Pui, Wing Leung

ЛИТЕРАТУРА

- Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al: Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 24:4499-4506, 2006
- Lange BJ, Smith FO, Feusner J, et al: Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:1044-1053, 2008
- Becton D, Dahl GV, Ravindranath Y, et al: Randomized use of cyclosporine A (CsA) to modulate P-glycoprotein in children with AML in remission: Pediatric Oncology Group Study 9421. *Blood* 107:1315-1324, 2006
- Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, et al: Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: Results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *MRC Childhood Leukaemia Working Party. Br J Haematol* 101:130-140, 1998
- Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al: Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 19:2130-2138, 2005
- Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, et al: Treatment stratification based on initial *in vivo* re-

sponse in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: Results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 122:217-225, 2003

7. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, et al: Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26:5797-5801, 2008

8. Caligiuri MA: Human natural killer cells. *Blood* 112:461-469, 2008

9. Leung W, Iyengar R, Turner V, et al: Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol* 172:644-650, 2004

10. Leung W, Iyengar R, Triplett B, et al: Comparison of killer Ig-like receptor genotyping and phenotyping for selection of allogeneic blood stem cell donors. *J Immunol* 174:6540-6545, 2005

11. Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, et al: Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood* 105:4878-4884, 2005

12. Miller JS, Soignier Y, Panoskaltis-Mortari A, et al: Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood* 105:3051-3057, 2005

13. Iyengar R, Handgretinger R, Babarin-Dorner A, et al: Purification of human natural killer cells using a clinical-scale immunomagnetic method. *Cytotherapy* 5:479-484, 2003

14. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, et al: Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 113:376-382, 2008

15. Leung WH, Turner V, Richardson SL, et al: Effect of HLA class I or class II incompatibility in pediatric marrow transplantation from unrelated and related donors. *Hum Immunol* 62:399-407, 2001

16. Leung W, Iyengar R, Leimig T, et al: Phenotype and function of human natural killer cells purified by using a clinical-scale immunomagnetic method. *Cancer Immunol Immunother* 54:389-394, 2005

17. Schichman SA, Suess P, Vertino AM, et al: Comparison of short tandem repeat and variable number tandem repeat genetic markers for quantitative determination of allogeneic bone marrow transplant engraftment. *Bone Marrow Transplant* 29:243-248, 2002

18. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al: Clinical significance of residual disease during treatment in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 123:243-252, 2003

19. Muller S, Schulz A, Reiss U, et al: Definition of a critical T cell threshold for prevention of GVHD after HLA non-identical PBPC transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 24:575-581, 1999

20. Copelan EA: Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354:1813-1826, 2006

Отдаленные результаты применения цисплатинсодержащей химиотерапии после удаления рака легкого: результаты исследования IALT

Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Bengt Bergman, Mariusz Chabowski, Dominique Grunenwald, Mirosław Kozłowski, Cecile Le Pechoux, Robert Pirker, Maria-Izabel Sathler Pinel, Michele Tarayre, Thierry Le Chevalier

Institut Gustave-Roussy, Villejuif; University of Paris-Sud; Hopital Tenon, Paris, France; Karolinska Institutet, Stockholm; Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; Lung Diseases Research Institute, Warsaw; Medical University of Białystok, Białystok, Poland; Medical University of Vienna, Austria; and Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, Brazil.

Получено 24 марта 2009 г.; одобрено 11 сентября 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 23 ноября 2009 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group.

Поддержано грантами № 2015 от Association pour la Recherche sur le Cancer и № 95009 от Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Также поддержано Association pour la Recherche sur le Cancer Pulmonaire, Federation Nationale des Groupements des Entreprises Francaises dans la Lutte contre le Cancer, Ligue Nationale Contre le Cancer, Eli Lilly France, Swiss Group for Clinical Cancer Research, и University Paris-Sud.

Представлено 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 Rodrigo Arriagada, MD, Institut Gustave-Roussy, rue Camille Desmoulins, Villejuif 94800, France; e-mail: Rodrigo.Arriagada@ki.se.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2801-35/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2272

РЕФЕРАТ

Цель

В настоящее время после радикальной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в большинстве случаев рекомендуется адъювантная химиотерапия на основе цисплатина; данная рекомендация основана на результатах недавних рандомизированных исследований, продолжительность которых составляла не более 5 лет. Нами проанализированы результаты исследования IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) с учетом полученных за 3 дополнительных года наблюдения данных.

Характеристика больных и методы исследования

Больных, перенесших радикальную операцию по поводу НМРЛ, рандомизировали в группу химиотерапии (3–4 цикла химиотерапии на основе цисплатина) или контрольную (только наблюдение). Эффекты химиотерапии на различных этапах наблюдения анализировали с помощью модели Кокса.

Результаты

Исследование включало 1867 пациентов, медиана продолжительности наблюдения за ними составила 7,5 года. Согласно полученным результатам, адъювантная химиотерапия улучшала общую (отношение рисков [ОР] 0,91; 95% ДИ 0,81–1,02; $p = 0,10$) и безрецидивную (ОР 0,88; 95% ДИ 0,78–0,98; $p = 0,02$) выживаемость. Однако влияние химиотерапии на общую выживаемость в первые 5 лет наблюдения и в последующем статистически значимо различалось: ОР было равно 0,86 (95% ДИ 0,76–0,97; $p = 0,01$) и 1,45 (95% ДИ 1,02–2,07; $p = 0,04$) соответственно; $p = 0,006$ для взаимодействия. Анализ воздействия химиотерапии на безрецидивную выживаемость дал аналогичные результаты. ОР смерти от не связанных с НМРЛ причин у подвергшихся и не подвергшихся химиотерапии пациентов за весь период наблюдения составило 1,34 (95% ДИ 0,99–1,81; $p = 0,06$).

Заключение

Настоящий анализ подтвердил статистически значимое положительное влияние адъювантной химиотерапии на 5-летнюю выживаемость. Несоответствие между результатами лечения за первые 5 лет и в последующий период указывает на необходимость дополнительных долгосрочных исследований, а также уточнения показаний к адъювантной химиотерапии рака легкого с учетом прогностических факторов долгосрочных результатов лечения.

J Clin Oncol 28:35-42. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

После резекции немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в большинстве случаев (за исключением определенных стадий заболевания) рекомендуется адъювантная химиотерапия на основе цисплатина.^{1,2,3} Эта рекомендация основана на результатах нескольких исследований, в большинстве из которых такая терапия улучшила выживаемость.⁴⁻¹⁰ Результаты самого крупного из этих исследований (IALT, International Adjuvant Lung Cancer Trial), включавшего 1867 пациентов, опубликованы нами ранее.⁴ В нем 5-летняя выживаемость, больных получивших двухкомпонентную химиотерапию на основе цисплатина, превышала соответствующий показатель в контрольной группе на 4%. Недавний анализ объединен-

ных результатов лечения отдельных пациентов, полученных в 5 рандомизированных исследованиях, также подтвердил благоприятное воздействие этого адъювантного метода лечения на выживаемость после резекции рака легкого.¹¹ Во всех этих 5 исследованиях продолжительность наблюдения за пациентами составляла около 5 лет. Таким образом, остается неясным, сохраняется ли благоприятный эффект адъювантной химиотерапии дольше этого периода. В исследовании, выполненном исследовательской группой CALGB (Cancer and Leukemia Group B) при участии больных с IV стадией рака легкого, у подвергшихся адъювантной химиотерапии вначале наблюдали выраженное улучшение выживаемости (на 12% за 2 года),⁹ однако впоследствии различия в выживаемости утратили статистическую

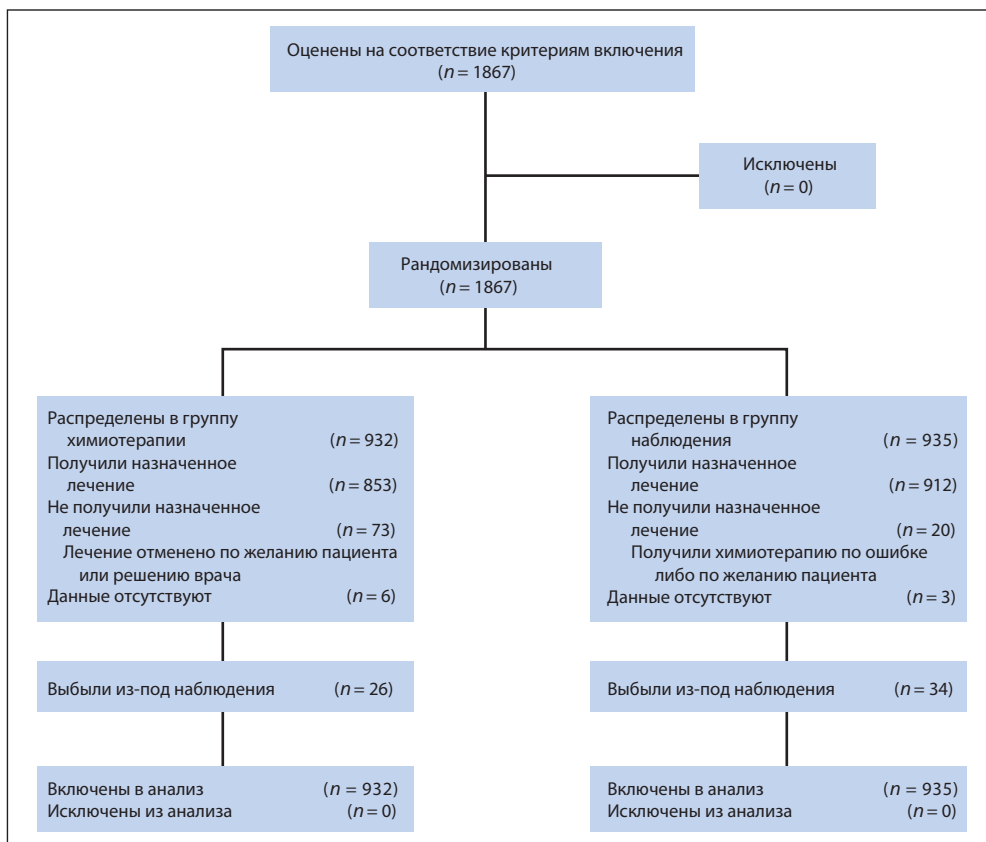


Рис. 1. Диаграмма CONSORT

значимость.^{12,13} Учитывая вышесказанное, большое значение приобретают данные длительного наблюдения за участниками указанных выше исследований, которые позволили бы установить, сохраняется ли благоприятное воздействие адъювантной химиотерапии на продолжительность жизни более 5 лет и не вызывает ли эта терапия отсроченных осложнений. В данной статье представлены долгосрочные результаты исследования IALT.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования, параметры терапии, критерии включения и порядок наблюдения за пациентами подробно описаны в нашей предыдущей публикации.⁴ Коротко отметим, что в исследование включали больных с I–III стадией НМРЛ (гистологически подтвержденного), подвергшихся радикальным операциям (рис. 1). Участников рандомизировали в группы контроля (только наблюдение) и адъювантной двухкомпонентной химиотерапии на основе цисплатина. Проводили 3–4 цикла химиотерапии. Дозу цисплатина на цикл, второй компонент химиотерапии (этопозид или алкалоид барвинка) и режим послеоперационной лучевой терапии определял каждый исследовательский центр.⁴

Контрольные осмотры проводили ежегодно, наблюдение продолжали до смерти либо даты окончания анализируемого периода — 1 сентября 2005 г. (предыдущий анализируемый период завершился 1 сентября 2002 г.).⁴ Основным изучаемым показателем была общая выживаемость (ОВ). Дополнительные изучаемые показатели включали безрецидивную выживаемость (БРВ) и частоту вторых опухолей. Суммарную продолжительность наблюдения рассчитывали инвертированным методом Каплана—Мейера (с инвертированием значений учитываемых событий: смерть определяла момент цензурирования, а ключевым событием служило окончание анализируемого периода).¹⁴

Отбор наблюдений для анализа осуществляли по принципу «intention-to-treat», т. е. анализировали данные всех пациентов, прошедших рандомизацию. ОВ первично анализировали с помощью модели Кокса с учетом поправок на предварительно обговоренные факторы стратификации (исследовательский центр, стадия заболевания и тип операции).¹⁵ Аналогичную модель использовали и при вторичном анализе зависимости выраженности эффектов химиотерапии от основных исходных характеристик больных (возраст, пол, общее состояние, тип операции, стадия заболевания, патомор-

фологически определяемое поражение регионарных лимфоузлов и гистологический тип опухоли) и параметров терапии (доза цисплатина, второй компонент химиотерапии и режим лучевой терапии). Изучали и влияние на эффект химиотерапии сопутствующей лучевой терапии (фактически выполненной), однако следует отметить, что включение в анализ фактора, зависящего от результирующей переменной, несет в себе определенную опасность. При вторичном анализе использовали модель Кокса и критерии значимости взаимодействия между эффектами химиотерапии и сопутствующих факторов, последние включали в модель как категориальные или, по мере возможности, количественные переменные (уровень значимости p этих критериев именовали уровнем значимости p для тренда). В случаях, когда гипотеза о пропорциональности рисков смерти или других анализируемых событий не подтверждалась, планировали сравнивать ОР этих событий в первые 5 лет наблюдения и в последующий период, а также рассчитывать ежегодные скорректированные ОР. Кроме того, предполагалось отдельно проанализировать летальность от связанных и не связанных с НМРЛ причин посредством метода лог-рангового вычитания, описанного в литературе.¹⁶ Смерть от не связанной с НМРЛ причины констатировали в тех случаях, когда причина смерти была установлена и не имела отношения к раку легкого, а у пациента не выявлено рецидива этого заболевания. Всех пациентов с рецидивом рака легкого цензурировали на момент выявления рецидива.

При расчете летальности от причин, не связанных с раком легкого, учитывали летальные исходы от вторых опухолей или осложнений терапии. К летальности от связанных с НМРЛ причин относили все остальные случаи смерти, а именно вызванные прогрессированием НМРЛ, летальные исходы от неизвестных причин и смерть от любой причины, наступившая после выявления рецидива НМРЛ. Все значения p были двусторонними. Для ввода и проверки данных использовали программное обеспечение PIGAS (Institut Gustave-Roussy, г. Вильжюиф, Франция),¹⁷ для статистического анализа — программный пакет SAS, версия 8.2 (SAS Institute, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор и наблюдение

Пациентов набирали в исследование в период с февраля 1995 г. по январь 2001 г. На дату окончания анализируемого периода (1 сентября 2005 г.), который был на 3 года продолжительнее охваченного предыдущим анализом, дли-

тельность наблюдения за 93 % пациентов превышала 5 лет (на момент данного анализа: медиана 90 мес.; диапазон 0–123 мес.; на момент предыдущего анализа: медиана 56 мес.; диапазон 0–89 мес.).⁴ По состоянию на 2005 г. мы располагали данными о выживаемости 1807 (96,8 %) участников исследования.

Больные

Характеристики участников этого исследования описаны в первой публикации.⁴ Коротко отметим, что медиана возраста больных была 59 лет, мужчины составляли 80,5 % выборки, 36 % имели НМРЛ I стадии, 24 % — II стадии, 40 % — III стадии. 1/3 пациентов перенесла пневмоэктомию, 2/3 — лобэктомию. Общее состояние 54 % больных оценено в 0 баллов, 39 % — 1 балл, 7 % — 2 балла по шкале ВОЗ. По гистологическому типу рак легких был плоскоклеточным (47 % случаев), аденокарциномой (40 % случаев), крупноклеточным либо имел смешанное гистологическое строение (13 % случаев). По всем перечисленным факторам группы контроля и химиотерапии были сопоставимы.

Рандомизировано 1867 пациентов, из них 932 — в группу химиотерапии, 935 — в контрольную. В группе химиотерапии 74 % больных получили цисплатин в дозе не менее 240 мг/м², а 8 % не получили никакой химиотерапии. Медиана времени от операции до начала химиотерапии составляла 40 дней. Среди больных контрольной группы химиотерапию получило 2 % лиц. Детальные сведения относительно соблюдения протокола исследования и острых побочных эффектов химиотерапии представлены в первой публикации.⁴

Общая выживаемость

Всего зарегистрировано 1168 летальных исходов: 578 — в группе химиотерапии, 590 — в контрольной группе. По сравнению с данными первой публикации общее число летальных исходов возросло на 20 %. Это повышение обусловлено главным образом летальными исходами, наступившими после 5 лет от начала наблюдения. Так, за первые 5 лет наблюдения число летальных исходов увеличилось с 945 до 1029 (на 9 %). Что же касается количества летальных исходов, произошедших с 5 лет от начала наблюдения, этот показатель возрос с 28 до 139 (на 400 %). Динамика ОВ пациентов в группах химиотерапии и контроля представлена на рис. 2, А. После стратификации выборки по исследовательскому центру и внесения в модель Кокса поправок на стадию заболевания и тип операции у пациентов, подвергшихся химиотерапии, риск смерти по-прежнему был меньше, чем у лиц контрольной группы, однако разница не была статистически значимой (отношение рисков [ОР] 0,91; 95 %-й доверительный интервал [ДИ] 0,81–1,02; $p = 0,10$). Абсолютное улучшение 5-летней ОВ в сравниваемых группах составило 3,9 %. Медиана продолжительности жизни в группах химиотерапии и контрольной равнялась 54 и 45 мес. соответственно. Затем были рассчитаны ОР смерти в первые 5 лет наблюдения и в последующий период у пациентов, подвергшихся и не подвергшихся химиотерапии. ОР составило 0,86 (95 % ДИ 0,76–0,97; $p = 0,01$) и 1,45 (95 % ДИ 1,02–2,07; $p = 0,04$) соответственно. Различие между выраженностью влияния химиотерапии на риск смерти на этих двух этапах наблюдения имело высокую статистическую значимость ($p = 0,006$). Динамика ежегодных показателей ОР смерти представлена на рис. 3.

Безрецидивная выживаемость

Зарегистрировано 1237 событий (местные рецидивы или отдаленные метастазы НМРЛ, летальные исходы; события, связанные со вторыми опухолями, не учитывали): 606 —

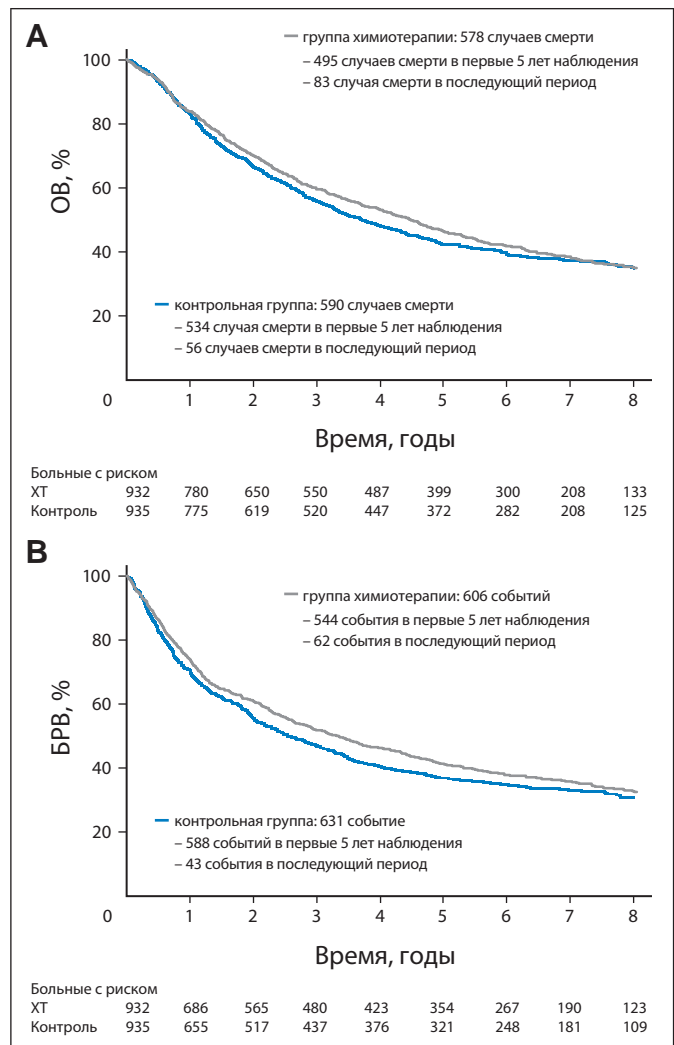


Рис. 2. (А) Динамика ОВ в группах химиотерапии и контрольной. Различия между двумя кривыми статистически незначимы ($p = 0,10$). Однако имеется статистически значимое различие между выраженностью эффекта химиотерапии в первые 5 лет наблюдения и в последующий период ($p = 0,006$). В первые 5 лет наблюдения ОВ в группе химиотерапии была статистически значимо выше, чем в контрольной ($p = 0,01$), абсолютная межгрупповая разница составила 5,4%. После 5 лет с начала наблюдения влияние химиотерапии на ОВ стало неблагоприятным ($p = 0,04$). (В) Динамика БРВ в группах химиотерапии и контрольной (без учета случаев второй опухоли). Между двумя кривыми имеется статистически значимое различие ($p = 0,02$). Различия между выраженностью эффекта химиотерапии в первые 5 лет наблюдения и в последующий период также статистически значимо ($p = 0,04$). В первые 5 лет наблюдения межгрупповая разница по БРВ имеет высокую статистическую значимость ($p = 0,006$), в то время как в последующий период она незначима ($p = 0,16$). ХТ — химиотерапия

в группе химиотерапии, 631 — в контрольной группе. Динамика БРВ представлена на рис. 2, В. С помощью модели Кокса установлено, что ОР для перечисленных выше событий у подвергшихся и не подвергшихся химиотерапии больных составляло 0,88 (95 % ДИ 0,78–0,98; $p = 0,02$), а абсолютное улучшение 5-летней БРВ в группе химиотерапии по сравнению с контрольной — 4,3 %. Также рассчитаны ОР этих событий в первые 5 лет наблюдения и в последующий период, они составили 0,85 (95 % ДИ 0,75–0,95; $p = 0,006$) и 1,33 (95 % ДИ 0,89–2,0; $p = 0,16$) соответственно. Различия между выраженностью влияния химиотерапии на БРВ на этих двух этапах наблюдения было статистически значимым ($p = 0,04$). Среди больных с НМРЛ I, II и III стадий ОР для БРВ составило 0,92 (95 % ДИ 0,75–1,14), 0,87 (95 % ДИ 0,70–1,10) и 0,85 (95 % ДИ 0,72–1,01) соответственно; тест на взаимодействие показал, что оно не было статистически значимым ($p = 0,85$).

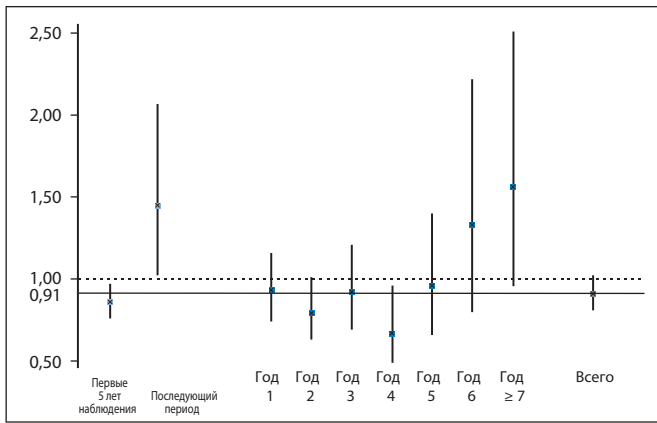


Рис. 3. Ежегодные показатели отношения рисков (ОР) смерти. Между ОР смерти в первые 5 лет наблюдения и в последующий период имеется статистически значимое различие

Причины смерти

В табл. 1 представлены данные о причинах смерти пациентов на каждом из двух этапов наблюдения (в первые 5 лет и в последующем). Динамика летальности от связанных и не связанных с НМРЛ причин представлена на рис. 4, А, В. ОР смерти от не связанных с НМРЛ причин составило 1,34 (95% ДИ 0,99–1,81; $p = 0,06$). Среди получавших химиотерапию ОР смерти в первые 5 лет наблюдения и в последующий период равнялось 1,18 (95% ДИ 0,84–1,64) и 2,46 (95% ДИ 1,15–5,28) соответственно; анализ показал отсутствие статистически значимого взаимодействия ($p = 0,08$). ОР смерти от не связанных с НМРЛ причин не зависело от возраста больных: среди лиц младше 65 лет этот показатель составлял 1,20 (95% ДИ 0,80–1,80), среди лиц в возрасте 65 лет и старше — 1,46 (95% ДИ 0,92–2,34); взаимодействие эффектов химиотерапии и возраста было статистически незначимым ($p = 0,53$). Среди пациентов с I стадией НМРЛ летальность от не связанных с НМРЛ причин соста-

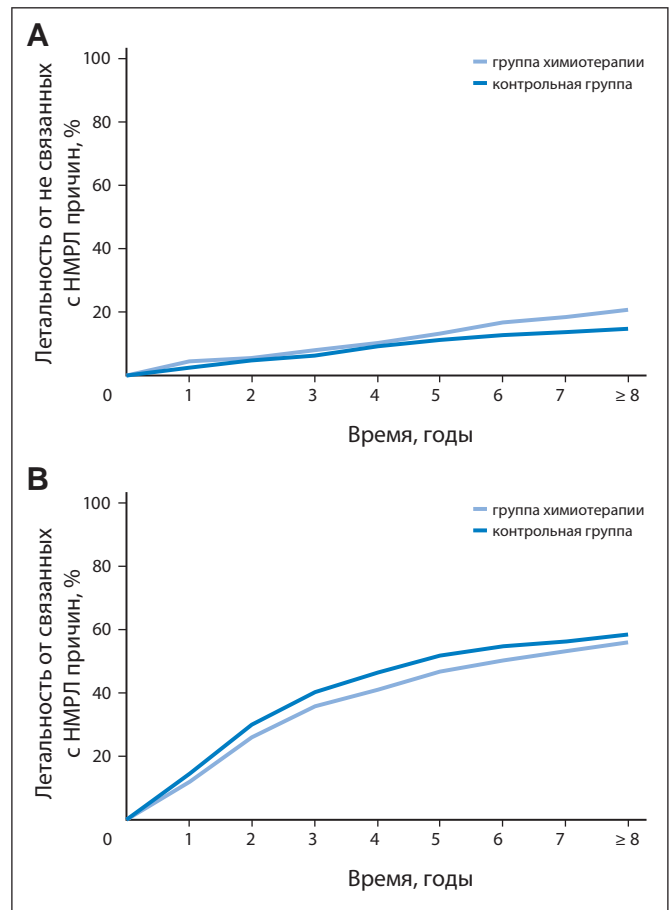


Рис. 4. (А) Кумулятивная летальность от не связанных с НМРЛ причин в группах химиотерапии и контрольной ($p = 0,06$). Различие между выраженностью эффекта химиотерапии в первые 5 лет наблюдения и в последующий период статистически незначимо ($p = 0,08$). (В) Кумулятивная летальность от связанных с НМРЛ причин в группах химиотерапии и контрольной

Таблица 1. Причины летальных исходов в группах химиотерапии и контрольной, наступивших за весь период наблюдения, в первые 5 лет и в последующий период			
Период наблюдения	Причина смерти	Группа химиотерапии (n = 932)	Контрольная группа (n = 935)
Весь	Связанные с НМРЛ	438	480
	Не связанные с НМРЛ	107	72
	Неизвестна	33	38
	Всего случаев смерти	578	590
Первые 5 лет	Связанные с НМРЛ	390	443
	Не связанные с НМРЛ	82	62
	Осложнения операции	5	1
	Осложнения химиотерапии	7	0
	Осложнения лучевой терапии	4	1
	Вторая опухоль	7	8
	Сердечно-сосудистые заболевания	42	39
	Прочие причины	17	13
	Неизвестна	23	29
	Всего случаев смерти	495	534
После 5 лет	Связанные с НМРЛ	48	37
	Не связанные с НМРЛ	25	10
	Осложнения лучевой терапии	0	0
	Вторая опухоль	9	2
	Сердечно-сосудистые заболевания	11	6
	Прочие причины	5	2
	Неизвестна	10	9
	Всего случаев смерти	83	56

вила 17 %, среди лиц с II–III стадией — 16 %. Взаимосвязь общего состояния и начальной дозы цисплатина с летальностью от не связанных с НМРЛ причин также не была статистически значимой (данные не приводятся).

Зависимость влияния химиотерапии на общую выживаемость от различных факторов

В предыдущем анализе ни один из исследованных клинических факторов (возраст, пол, показатель общего состояния по шкале ВОЗ, тип операции, показатели Т и N, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, доза цисплатина на цикл, комбинация химиопрепаратов, запланированная и фактически проведенная лучевая терапия) не позволял прогнозировать эффект химиотерапии.⁴ Настоящий анализ выявил, что у пациентов в возрасте 70 лет и старше, а также у больных с показателем общего состояния 2 балла по шкале ВОЗ долгосрочные показатели как ОВ (p для тренда равны 0,08 и 0,05 соответственно), так и БРВ (p для тренда равны 0,05 и 0,09 соответственно) были хуже, чем у прочих участников исследования (табл. 2). Примечательно, что статистически значимой взаимосвязи между послеоперационной лучевой терапией (как запланированной, так и фактически выполненной) и эффектом химиотерапии также не было.

Неудача лечения

Кумулятивная частота местных и отдаленных рецидивов рака легкого, а также вторых опухолей представлена на рис. 5, А, В и С соответственно. За 5- и 8-летний периоды абсолютное снижение частоты местных рецидивов рака легкого в группе химиотерапии по сравнению с контролем составило

Таблица 2. Различия во влиянии химиотерапии на общую выживаемость в зависимости от ковариат

Ковариата	Группа химиотерапии		Контрольная группа		ОР	95% ДИ	p для взаимо- действия	p для тренда
	Число смертей	Число больных	Число смертей	Число больных				
Возраст, лет								
< 55	169	313	191	316	0,84	0,68–1,03		
55–64	223	355	250	386	0,86	0,71–1,03		
65–70	124	178	97	150	1,01	0,77–1,33		
≥ 70	62	86	52	83	1,21	0,83–1,77	0,29	0,08
Пол								
Мужчины	474	752	485	750	0,90	0,80–1,03		
Женщины	104	180	105	185	0,92	0,70–1,21	0,91	
Показатель общего состояния по шкале ВОЗ, баллы								
0	288	505	304	499	0,85	0,72–0,99		
1	233	355	244	372	0,91	0,75–1,09		
2	57	72	42	64	1,42	0,94–2,13	0,07	0,05
Операция								
Пневмонэктомия	219	325	223	324	0,89	0,74–1,08		
Лобэктомия	359	607	367	611	0,92	0,79–1,06	0,83	
Размер опухоли								
T1	87	169	71	151	1,04	0,76–1,44		
T2	350	570	378	603	0,91	0,79–1,06		
T3–T4	141	193	141	181	0,85	0,67–1,07	0,59	0,39
Поражение регионарных лимфоузлов								
N0	221	423	218	427	0,96	0,79–1,16		
N1	173	271	182	267	0,90	0,73–1,12		
N2	184	238	190	241	0,85	0,69–1,04	0,69	0,39
Стадия рака легкого								
I	160	333	160	348	1,01	0,81–1,26		
II	147	230	150	222	0,92	0,73–1,15		
III	271	369	280	365	0,85	0,72–1,01	0,47	0,22
Гистологический тип рака легкого								
Плоскоклеточный рак	257	428	267	444	0,92	0,77–1,09		
Аденокарцинома	251	386	240	368	0,94	0,78–1,12		
Другой	70	118	83	123	0,76	0,55–1,05	0,52	
Доза цисплатина на цикл, мг/м ²								
80	107	163	109	164	0,93	0,71–1,21		
100	414	679	421	677	0,88	0,77–1,01		
120	57	90	60	94	1,11	0,78–1,57	0,47	0,66
Второй компонент химиотерапии								
Виндезин	33	52	33	56	1,06	0,65–1,74		
Винбластин	68	103	81	102	0,80	0,57–1,10		
Винорелбин	146	248	156	252	0,94	0,75–1,18		
Этопозид	331	529	320	525	0,91	0,78–1,06	0,77	
Лучевая терапия запланирована								
Нет	363	648	367	647	0,93	0,80–1,07		
Да	215	284	223	288	0,88	0,73–1,07	0,68	
Лучевая терапия проведена ^a								
Нет	422	715	392	672	0,95	0,83–1,09		
Да	154	212	193	257	0,83	0,67–1,03	0,30	

ПРИМЕЧАНИЕ. Показатели представлены с учетом поправок на исследовательский центр, стадию заболевания и тип операции.

^a Данные относительно 11 пациентов отсутствуют.

4,4 и 6,2 % соответственно; ОР 0,74 (95% ДИ 0,61–0,90; $p = 0,002$). Взаимосвязь со сроком наблюдения (≥ 5 лет) не была статистически значимой ($p = 0,28$). Что касается частоты отдаленных метастазов рака легкого, абсолютное снижение этого показателя в группе химиотерапии по сравнению с контролем за 5- и 8-летний периоды составило 4,2 и 3,7 % соответственно; ОР 0,84 (95% ДИ 0,72–0,97; $p = 0,02$); взаимосвязь с продолжительностью наблюдения была статистически незначимой ($p = 0,95$). Положительное влияние химиотерапии на частоту метастазирования опухоли в головной мозг (ОР 1,09; 95% ДИ 0,84–1,40; $p = 0,53$) было менее выраженным, чем на метастазирование в другие органы (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,90; $p = 0,002$). 8-летняя частота вторых опухолей составила около 10 %. Химиотерапия не оказывала статистически значимого влияния на этот

показатель (ОР 0,89; 95% ДИ 0,60–1,30; $p = 0,54$); статистически значимая взаимосвязь со сроком наблюдения тоже отсутствовала ($p = 0,11$).

Влияние послеоперационной лучевой терапии на риск смерти от заболеваний сердца и легких, а также на риск второй опухоли

Послеоперационную лучевую терапию фактически получило 469 больных: 212 — из группы химиотерапии, 257 — из контрольной группы (см. табл. 2). Лучевая терапия не влияла на риск смерти от заболеваний сердца и легких. ОР смерти у лиц, подвергшихся лучевой терапии, составило 0,86 (95% ДИ 0,52–1,43; $p = 0,56$); взаимосвязи этого показателя с длительностью наблюдения не обнаружено ($p = 0,66$). Такие же результаты получены и при ана-

лизе частоты вторых опухолей: влияние лучевой терапии на этот показатель не было статистически значимым (ОР 0,82; 95% ДИ 0,42–1,59; $p = 0,55$) и не зависело от длительности наблюдения ($p = 0,75$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсроченные эффекты адъювантной терапии имеют большое клиническое значение. Поздние осложнения проти-

воопухоловой терапии, такие как отсроченные побочные явления и развитие второй опухоли, выявляются только в долгосрочных рандомизированных исследованиях. Отсроченные осложнения терапии многих онкологических заболеваний достаточно хорошо изучены.^{16,18,19} Так, спустя 10 лет после локорегионарной лучевой терапии рака молочной железы наблюдается увеличение частоты связанных с ней отсроченных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и случаев второй опухоли,¹⁸ а применение тамоксифена сопряжено с повышением риска рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений.¹⁶ Показано, что отсроченные осложнения ослабляют, однако не нивелируют благоприятное влияние противоопухоловой терапии на продолжительность жизни.

Отсроченные осложнения терапии считались далеко не главной из грозящих пациенту опасностей, поскольку прогноз при НМРЛ был плохим. Однако радикальное удаление опухоли позволило значительно улучшить прогноз: в клинических исследованиях 5-летняя выживаемость в зависимости от патоморфологической стадии заболевания достигла 40–50%. С увеличением продолжительности жизни пациентов возросло значение отсроченных осложнений терапии. Метаанализ результатов лечения отдельных пациентов PORT (Postoperative radiotherapy) четко показал, что послеоперационная лучевая терапия — старейший и самый популярный метод адъювантной терапии — уменьшала выживаемость больных с ранними (I и II) стадиями рака легкого.²⁰ Еще раньше было продемонстрировано, что длительное применение алкилирующих средств после резекции рака легкого увеличивало риск осложнений.²¹ Более современные режимы адъювантной химиотерапии на основе цисплатина улучшают выживаемость, о чем свидетельствуют данные многих опубликованных исследований,¹¹ однако в большинстве из них период наблюдения был относительно непродолжительным.

Благодаря исследованию IALT — самому масштабному из посвященных адъювантной цисплатинсодержащей химиотерапии НМРЛ, в котором доля выбывших из-под наблюдения больных не превышала 2%, появилась возможность проследить отсроченные эффекты этого вида лечения. Настоящий анализ подтвердил, что адъювантная химиотерапия статистически значимо увеличивала 5-летнюю ОВ и БРВ. Это не стало неожиданностью, учитывая тот факт, что по сравнению с данными предыдущего анализа летальность больных в течение первых 5 лет после операции возросла лишь на 9%. В то же время результаты настоящего анализа позволяют заподозрить, что адъювантная химиотерапия имеет неблагоприятные долгосрочные эффекты. Спустя 5 лет от начала наблюдения в живых остался 771 участник исследования, из них впоследствии умерло 139. Эти данные стали весомым аргументом в пользу наличия отсроченных осложнений химиотерапии и должны быть проверены путем сравнения с результатами других исследований. Усугубляет отмеченное выше подозрение тот факт, что благоприятное влияние химиотерапии на частоту рецидивов НМРЛ (как местных, так и отдаленных) остается стабильным в течение всего периода наблюдения (см. рис. 5, А, В). Адъювантная химиотерапия не просто вызывала отсрочку появления рецидивов, но и предупреждала их возникновение. Более того, число вторых опухолей, потенциально связанных с онкогенным эффектом цитостатиков, практически не возросло (см. рис. 5, С). Как видно на рис. 4, на позднем этапе наблюдения (после 5 лет от его начала) летальность от НМРЛ в группе химиотерапии по-прежнему была более низкой, чем в контрольной, в то время как летальность от не связанных с НМРЛ причин была, наоборот, выше, что связано с отсро-

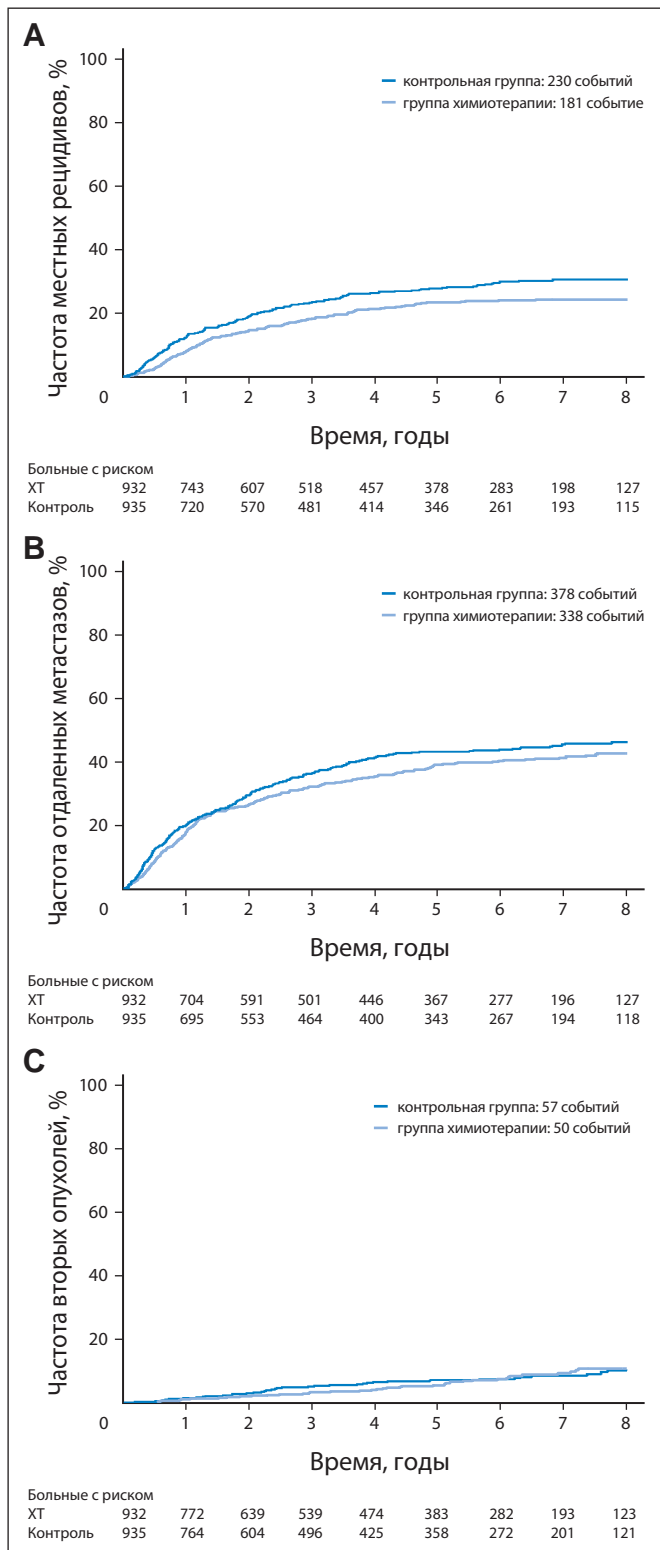


Рис. 5. (А) Кумулятивная частота местных рецидивов рака легкого ($p = 0,002$). (В) Кумулятивная частота отдаленных метастазов рака легкого ($p = 0,02$). (С) Кумулятивная частота вторых опухолей ($p = 0,54$). Различия между выраженностью влияния химиотерапии (ХТ) на частоту этих событий в первые 5 лет наблюдения и в последующий период отсутствуют

ченными осложнениями химиотерапии. Это не согласуется с данными двух подобных исследований,^{10,22} в которых медиана продолжительности наблюдения за пациентами составляла 7 и 9 лет соответственно, однако необходимо учесть, что суммарное число выживших за 5 лет наблюдения участников этих исследований не достигает и $2/3$ соответствующего показателя в исследовании IALT.

Химиотерапия на основе цисплатина также широко используется при лечении несеминомных опухолей яичка, соответствующие долгосрочные исследования могут дать дополнительную информацию об осложнениях этого вида лечения. В них химиотерапия сопровождалась увеличением риска лейкозов и второй злокачественной солидной опухоли, а также побочных явлений со стороны легких, сосудов, почек и нервной системы.²³⁻²⁵ Лейкозы и побочные эффекты со стороны легких вызываются такими широко используемыми при опухолях яичка препаратами, как этопозид и блеомицин соответственно. В настоящем исследовании увеличения риска второй опухоли не наблюдали. Однако поражение сосудов, почек и нервной системы расценено как проявление токсичности цисплатина. Поражение сосудов в виде спазма коронарных артерий обусловлено гипомагниемией, прямым повреждением эндотелия или повышением сывороточного уровня холестерина.²³ При соблюдении режима дозирования цисплатина острых побочных эффектов со стороны почек, как правило, не возникает, тем не менее приблизительно у $1/4$ пациентов, по-видимому, имеет место стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (приблизительно на 25 %),²⁶ которое зачастую не проявляется клинически. Нейротоксичность цисплатина чаще всего затрагивает периферическую нервную систему; возникшие расстройства могут беспокоить больных, однако никогда не приводят к смерти. Fossa et al.,²⁵ основываясь на сведениях обширной международной базы данных, недавно сообщили об увеличении стандартизованного показателя летальности от не связанных с раком причин среди пациентов с опухолями яичка, получавших химиотерапию в качестве самостоятельного метода лечения (после 1974 г. использовали преимущественно режимы на основе цисплатина). При этом с химиотерапией были статистически значимо связаны такие причины смерти, как инфекции и болезни органов дыхания и кровообращения.

Результаты настоящего исследования указывают на то, что ОВ и БРВ снижаются с возрастом и ухудшением общего состояния пациентов. Это согласуется с данными исследований, посвященных химиотерапии местнораспространенного рака головы и шеи.^{27,28} Однако масштабные анализы исследований адъювантной химиотерапии рака легкого не подтверждают этих наблюдений: анализ LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), учитывавший ранние результаты исследования IALT, не выявил зависимости параметров эффективности лечения от возраста,²⁹ а метаанализ всемирных данных по эффективности адъювантной химиотерапии в сочетании с послеоперационной лучевой терапией либо без нее — от возраста и общего состояния больных.³⁰

Еще одной интересной находкой настоящего анализа стал тот факт, что адъювантная химиотерапия значительно снижала частоту отдаленных метастазов рака легкого любой локализации, кроме головного мозга. Если другие исследования цисплатинсодержащей химиотерапии подтвердят эти данные, для пациентов с НМРЛ и высоким риском поражения головного мозга должны будут изысканы альтернативные методы профилактики метастазирования.^{31,32}

Наличие неблагоприятных эффектов адъювантной химиотерапии указывает на необходимость поиска факторов, с помощью которых можно было бы прогнозировать ре-

зультат этого вида лечения. Такие факторы позволили бы отбирать пациентов, которым адъювантная химиотерапия с наиболее высокой вероятностью принесет пользу.^{33,34} Полученные с момента предыдущего анализа данные относительно влияния цисплатинсодержащей химиотерапии на уровень таких биомаркеров, как ERCC1³³ и/или MSH2,³⁴ будут опубликованы отдельно.

Настоящий анализ не только подтвердил благоприятное влияние цисплатинсодержащей адъювантной химиотерапии на выживаемость в первые 5 лет после операции, но и выявил примечательную тенденцию к изменению выраженности эффектов химиотерапии в более поздний период. Эта находка требует подтверждения в других долгосрочных исследованиях адъювантной химиотерапии, а также в обладающем достаточной статистической мощностью объединенном анализе или метаанализе данных долгосрочных рандомизированных исследований. При этом следует подчеркнуть необходимость уточнения критериев отбора больных НМРЛ, у которых адъювантная химиотерапия даст стойкий положительный результат.

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:** Нет **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Dominique Grunenwald, Pierre Fabre, Robert Pirker **Средства на исследование:** Jean-Pierre Pignon, sanofi-aventis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Dominique Grunenwald, Pierre Fabre

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Thierry Le Chevalier

Финансовая поддержка: Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon

Административная поддержка: Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Michele Tarayre, Thierry Le Chevalier

Предоставление материалов исследования или больных: Rodrigo Arriagada, Bengt Bergman, Mariusz Chabowski, Dominique Grunenwald, Mirosław Kozłowski, Cecile Le Pechoux, Robert Pirker, Maria-Izabel Sathler Pinel, Thierry Le Chevalier

Сбор и обработка данных: Rodrigo Arriagada, Bengt Bergman, Mariusz Chabowski, Mirosław Kozłowski, Cecile Le Pechoux, Robert Pirker, Maria-Izabel Sathler Pinel, Michele Tarayre, Thierry Le Chevalier

Анализ и интерпретация данных: Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon

Подготовка рукописи: Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Thierry Le Chevalier

Окончательное одобрение рукописи: Rodrigo Arriagada, Ariane Dunant, Jean-Pierre Pignon, Bengt Bergman, Mariusz Chabowski, Dominique Grunenwald, Mirosław Kozłowski, Cecile Le Pechoux, Robert Pirker, Maria-Izabel Sathler Pinel, Michele Tarayre, Thierry Le Chevalier

ЛИТЕРАТУРА

1. Felip E, Stahel RA, Pavlidis N: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up on non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 16:i28-i29, 2005 (suppl 1)
2. Visbal AL, Leighl NB, Feld R, et al: Adjuvant chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 128:2933-2943, 2005
3. Johnson BE, Rabin MS: Patient subsets benefiting from adjuvant therapy following surgical resection on non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 11:5022s-5026s, 2005 (suppl 13)
4. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
5. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med* 343:1217-1222, 2000
6. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small-cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
7. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
8. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589-2597, 2005
9. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 22:621s, 2004 (suppl; abstr 7019)
10. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
11. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al: Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26:3552-3559, 2008
12. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al: Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 26:5043-5051, 2008
13. Pignon J-P, Massard C: Adjuvant therapy for early lung cancer: Reflections and perspectives. *Oncology* 20:1669-1673, 2006
14. Schemper M, Smith TL: A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trial* 17:343-346, 1996
15. Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34:187-220, 1972
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
17. Wartelle M, Kramar A, Jan P, et al: PIGAS: An interactive statistical database management system, in Hammond R, MacCarthy JL (eds): *Proceedings of the Second International Workshop on Statistical Database Management*, Los Altos, California, September 27-29, 1983. Berkeley, CA, Lawrence Berkeley Laboratory, 1983 pp. 124-132
18. Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005
19. Arriagada R, Averbeck D, Dahl AA, et al: OECl Workshop on late side-effects of cancer treatments. *Eur J Cancer* 45:354-359, 2009
20. PORT Meta-Analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352:257-263, 1998
21. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995
22. Vincent MD, Butts C, Seymour L, et al: Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:382s, 2009 (suppl; abstr 7501)
23. Chaudhary UB, Haldas JR: Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs* 63:1565-1577, 2003
24. Fossa SD: Long-term sequelae after cancer therapy: Survivorship after treatments for testicular cancer. *Acta Oncol* 43:134-141, 2004
25. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, et al: Non-cancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:533-544, 2007
26. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, et al: Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 10:574-579, 1992
27. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355:949-955, 2000
28. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials in 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14, 2009
29. Fruh M, Rolland E, Pignon JP, et al: Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3573-3581, 2008
30. Burdett S, Arriagada R, Stewart L, et al: Chemotherapy in addition to surgery or surgery plus radiotherapy in non-small cell lung cancer: Two meta-analyses using individual patient data from randomised controlled trials. *J Thorac Oncol* 2:S366-S367, 2007 (suppl 4; abstr C3-05)
31. Arriagada R, Le Pechoux C, Baeza RM: Prophylactic cranial irradiation in high-risk non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 42:S41-S45, 2003 (suppl 2)
32. Gore EM, Bae K, Wong S, et al: A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Initial analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0214. *J Clin Oncol* 27:383s, 2009 (suppl; abstr 7506)
33. Olaussen JA, Dunant A, Fouret P, et al: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355:983-991, 2006
34. Fouret P, Planchard D, Mendiboure J, et al: MSH2 and adjuvant cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:382s, 2009 (suppl; abstr CRA7502)

Эфраим Мак-Дауэлл. Первая овариотомия и зарождение абдоминальной хирургии

Leora Horn, David H. Johnson

Division of Hematology and Oncology,
Vanderbilt University Medical School,
Nashville, TN 37232.

Получено 18 августа 2009 г.;
одобрено 14 октября 2009 г.;
до выхода из печати опубликовано
1 февраля 2010 г. на сайте:
www.jco.org.

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

По поводу репринтов просьба
обращаться к David H. Johnson, MD,
Division of Hematology and Oncology,
777 Preston Research Bldg, 2220 Pierce
Ave, Nashville, TN 37232-6307;
e-mail: david.johnson@vanderbilt.edu.

© 2010 by American Society of Clinical
Oncology

0732-183X/10/2807-1262/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7261

ВВЕДЕНИЕ

*«Обнаруженные на ранней стадии кисты яичника следует удалять, поскольку они обычно причиняют страдания в течение одного или двух лет и в конце концов убивают. В подобных случаях нет причины не удалять яичники у женщин, как и у других млекопитающих».*¹

Джон Хантер (хирург, 1728–1793)

Авраам Линкольн родился в феврале 1809 г. на ферме своего отца в местечке Кнобс-Крик вблизи существующего в настоящее время города Ходженвилла, шт. Кентукки. Большинство историков придерживаются мнения, что нет президента более уважаемого или почитаемого, чем Линкольн, и определенно немногие события могут соперничать со значимостью рождения Линкольна, 200-летняя годовщина которого отмечалась в прошлом году. Но в том же 1809 г., в декабре в маленьком приграничном городке менее чем в 70 милях от места рождения Линкольна Эфраим Мак-Дауэлл выполнил первую в мире овариотомию. Это событие положило начало абдоминальной хирургии. Легенда гласит, что во время операции вокруг дома Мак-Дауэлла собралась рассерженная толпа, собиравшаяся повесить его в случае неминуемой, как ей представлялось, смерти пациентки.² В этой статье мы коротко расскажем о первой резекции яичника и человеке, который выполнил эту операцию.

Первые годы жизни и обучение

Эфраим Мак-Дауэлл родился 11 ноября 1771 г. в округе Рокбридж, шт. Виргиния.³ Он был девятым из одиннадцати детей Сэмюэля и Мэри Мак-Дауэлл. Сэмюэль происходил из семьи колонистов и принимал деятельное участие в делах Содружества Виргинии.^{4,5} В 1782 г. его назначили уполномоченным по земельным вопросам в штате Кентукки. В следующем году он перевез свою семью в Харродеберг, куда был назначен судьей окружного суда Кентукки. Некоторое время спустя семья отправилась в Данвилл вскоре после переезда окружного суда в это место. Перенос суда вместе с удачным рас-

положением Данвилла у Дороги диких мест, несомненно, внес вклад в рост города и развитие этого пограничного края (рис. 1).⁵ Сегодня Данвилл известен как город первопроходцев, поскольку является местом рождения штата Кентукки и расположения первого отделения почтовой службы США западнее Аллеганских гор; здесь появился первый окружной суд в Кентукки, первая школа для глухих и Центральный колледж, самое первое здание администрации колледжа и кампус к западу от Аллеганских гор. Учитывая новаторские попытки Эфраима Мак-Дауэлла, первая в мире овариотомия также может быть добавлена к этому списку.

Детали ранних лет учебы молодого Мак-Дауэлла отрывочны; однако, учитывая выдающиеся профессиональные качества и социальное положение его отца, вероятно, что он получил наилучшее образование, доступное в условиях фронта.⁵ В возрасте примерно 15 лет Мак-Дауэлл переехал в Стаунтон, шт. Виргиния, где начал 3-летнее обучение медицине у титулованного д-ра Александра Хэмфриса. Что побудило молодого Мак-Дауэлла обучаться медицине, неизвестно. О Хэмфрисе тоже мало известно, кроме того, что он окончил Эдинбургский университет и был одним из четырех врачей, практиковавших тогда в Стаунтоне. Очевидно, он был весьма уважаемым членом общества, хотя, с другой стороны, в 1789 г. против него было выдвинуто обвинение в грабеже могил.^{2,5} Крайне вероятно, что Хэмфрис советовал своему юному ученику продолжить обучение в Эдинбурге, который был одним из превосходнейших медицинских центров тогдашней Европы.

Следуя совету Хэмфриса, Мак-Дауэлл отправляется в 1793 г. в Шотландию, где начинает учебу в Эдинбургском университете. Как и большинство студентов на первом курсе, он изучал химию. На втором курсе он попадает под влияние Джона Белла, известного шотландского анатома и хирурга.^{3,6,7} По свидетельству одного биографа, Белл «посвятил себя профессиональным изысканиям с таким пылким энтузиазмом, который характерен для гениев».⁶ Среди работ Белла были учебники, например «*Принципы хирургии и ана-*

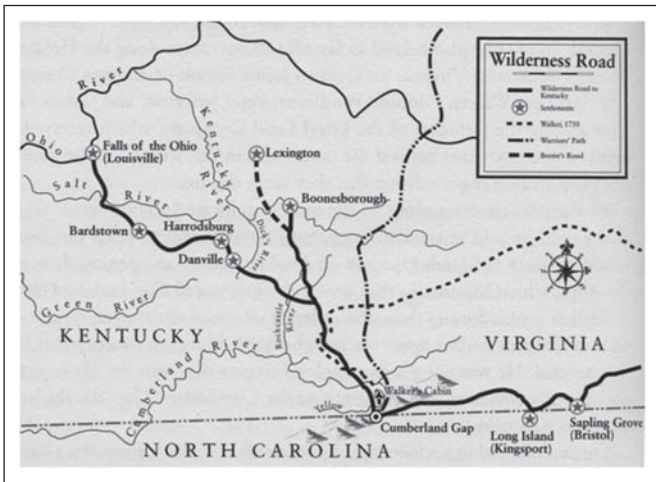


Рис. 1. Дорога диких мест. Данвилл располагался вдоль знаменитой Дороги диких мест. Лонг-Айленд (внизу справа), теперь Кингспорт, находится в современном штате Теннесси. Дорога оканчивалась на границе Огайо (вверху слева), сейчас Луисвилл, шт. Кентукки. Округ Грин, дом миссис Кроуфорд, располагался вдоль реки Грин (посредине слева). Река Кумберленд (внизу слева) течет через Нешвилл, шт. Теннесси, и впадает в реку Огайо

томии человеческого тела». Анатомические рисунки в его публикациях можно охарактеризовать как довольно грубые; с другой стороны, они выделялись своей точностью и искусством исполнения. Примеры иллюстраций Белла можно найти в Национальной медицинской библиотеке (рис. 2; http://www.nlm.nih.gov/dreamanatomy/da_real.html). Белл был довольно противоречивой фигурой. Он требовал соответствия крайне высоким профессиональным стандартам: «Ни один человек, вероятно, никогда не выполнял свои профессиональные обязанности с большим бескорытием, гуманизмом, благородством и независимостью». ⁶ Он стал открытым критиком некомпетентных хирургов, практиковавших в Шотландии, которые, как он считал, причиняли ненужную боль и страдания своим пациентам. В результате своей критики Белл приобрел большое количество врагов, включая д-ра Джеймса Грегори, еще одного профессора медицины в Эдинбурге, с которым он начал публичную дискуссию в 1800 г. ⁶ Вопрос, относительно которого эти два выдающихся джентльмена заняли противоположные позиции, был связан с правом младших членов Хирургического колледжа выполнять операции в Королевском госпитале. Спор расколол медицинское общество Эдинбурга. Главным вкладом в дискуссию со стороны Белла были письма, озаглавленные как «Письма о профессиональном характере и воспитании, об обучении хирургов, обязанностях и квалификации врачей, адресованные Джеймсу Грегори, доктору медицины», написанные в 1810 г. Они отличались исключительной язвительностью. Такими были личность и профессиональные взгляды человека, сформировавшего позицию и убеждения Мак-Дауэлла. Определенно, что знание анатомии и хирургии Мак-Дауэлла, таким, каким оно было, черпалось в основном из лекций, которые читал крайне упрямый и противоречивый Белл. Интересно отметить, что Белл подробно рассуждал о конкретной причине и страданиях, связанных с органическими болезнями яичников, говорил об их безнадежном естественном течении и о возможности, но не практической их удаления как средства, спасающего жизнь женщины. ^{4,8} Вполне вероятно, что взгляды Мак-Дауэлла относительно заболеваний яичников в основном базировались на лекциях Белла. Фактически все свои успехи на протяжении последующей жизни Мак-Дауэлл приписывал обучению под руководством Джона Белла. ⁷

Мак-Дауэлл покинул Эдинбург, не получив диплома. ⁴ Его ранний отъезд мог быть вызван отсутствием денежных

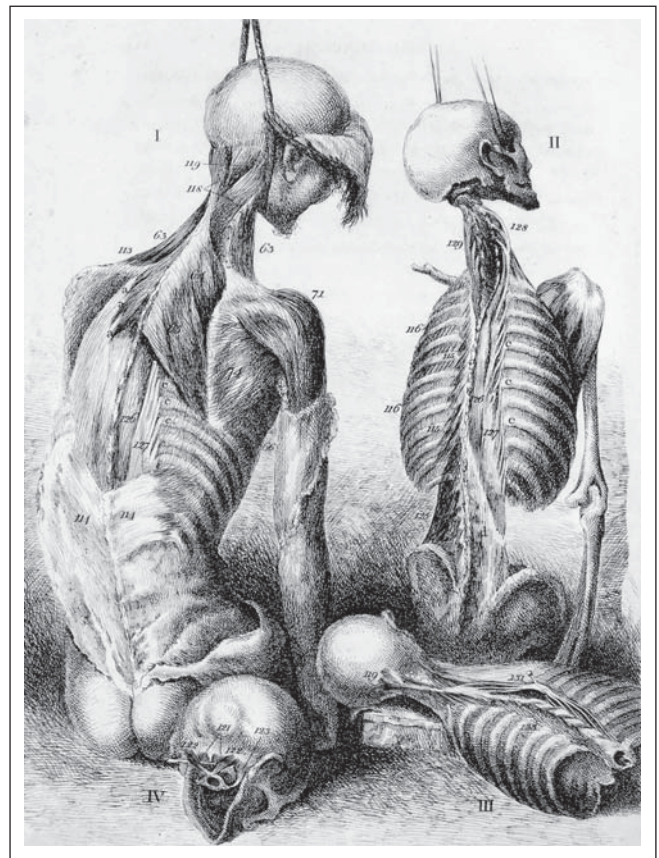


Рис. 2. Эстамп из первого тома «Анатомии человеческого тела» (2-е изд., Лондон, 1804) Джона Белла (1763–1820), анатома, художника (воспроизведено с онлайн-выставки Dream Anatomy с разрешения Национальной медицинской библиотеки; <http://www.nlm.nih.gov/dreamanatomy/index.html>)

средств или письмом от мужа его сестры Эндрю Рейда, который предостерегал: «Если война с Францией и объединенными силами продлится намного дольше, то это опасно тем, что Америка тоже будет втянута в войну дьявольским кланом деспотов. Если это случится прежде, чем ты покинешь страну, тебе будет трудно вернуться домой...». ⁴ Какими бы ни были побудившие его причины, Мак-Дауэлл покинул Шотландию в 1794 г. Он провел немного времени в Стаунтоне перед окончательным возвращением в Данвилл, где в 1795 г. он начал медицинскую практику. Несмотря на отсутствие официального диплома, он стал ведущим хирургом к западу от Аллеганских гор почти на 20 лет, когда Бенджамин Дадли, профессор хирургии Трансильванского университета, в конечном счете превзошел его. ⁴

По всей вероятности, Мак-Дауэлл был очень скромным человеком и отличался сообразительностью, острым чувством юмора и большой любовью к музыке. ⁹ Он был высокого роста (почти 180 см) и в некоторой степени «предрасположен к полноте», с «румяным лицом и блестящими черными глазами» (рис. 3). ⁹ Также следует отметить его атлетическое телосложение. ⁹ Д-р Джон Д. Джексон, тоже живший в Данвилле, описывал его следующим образом: «Доктор Эфраим Мак-Дауэлл всегда был примечателен своей силой и быстротой: в Эдинбурге он славился как лучший бегун в университете. Он был одним из тех добросердечных и дружелюбных людей, у которого жизненная энергия была через край и присутствовало хорошее чувство юмора. Он казался лишенным какой бы то ни было строгости, которая обычно присуща ученым и другим профессиональным деятелям, и никогда не делал разницы между областью своего призвания и занятиями простых, необразованных людей». ²



Рис. 3. Портрет Эфраима Мак-Дауэлла (с любезностью предоставлено Домом Мак-Дауэлла, Данвилл, шт. Кентукки)

Памятный случай миссис Кроуфорд

В декабре 1809 г. Мак-Дауэлл был вызван в Мотлис-Глен — крошечное поселение примерно в 60 милях к юго-западу от Данвилла — для консультации. Джейн Тодд Кроуфорд, женщина в возрасте около 45 лет и мать пятерых детей, считала, что беременна, вероятно, двойней. Беременность длилась необычайно долго; когда с момента предполагаемого срока родов прошло слишком много времени, наблюдавший ее врач встревожился и попросил консультации Мак-Дауэлла.^{7,10} Прибыв на место, Мак-Дауэлл обнаружил, что миссис Кроуфорд испытывает боль в животе, похожую на родовые схватки; однако при влагалищном исследовании быстро выяснилось, что женщина не беременна.⁷ Мак-Дауэлл поставил правильный диагноз: крупная опухоль левого яичника. В это время об опухолях яичников было известно мало, кроме того, что они обычно приводят к смерти. Фактически брюшная полость внушала «большое благоговение», и на основании существующего учения выдающихся английских и шотландских врачей (включая его учителя Белла) считалось, что вскрытие брюшной полости «ведет к губительным последствиям».^{1,10} Поставив диагноз, Мак-Дауэлл попал в сложную ситуацию. Он сказал миссис Кроуфорд, что нет лекарства, которое заставит опухоль исчезнуть, что опухоль продолжит расти и что «единственной надеждой является операция, при которой опухоль будет удалена. Но я должен сказать, что никогда не удалял такую опухоль. Также я не знаю ни одного врача, который сделал бы это».⁸ Позднее Мак-Дауэлл писал: «Я сказал женщине, что могу ей навредить. Что вскрытие брюшной полости почти неизбежно приведет к смерти. Но не желая мириться с этим, я попытаюсь извлечь опухоль, если миссис Кроуфорд полагает, что

готова к смерти и сможет добраться до Данвилла». Мак-Дауэлл заключил, что миссис Кроуфорд «выглядела готовой пойти на эксперимент».¹¹ Факт, что Мак-Дауэлл считал операцию экспериментом, подтверждает, что она была уникальной. Что заставило его дать столь радикальную рекомендацию, можно только гадать. Вероятно, тяга к приключениям придала ему смелости — так или иначе, он родился в семье первооткрывателей и колонистов. Не исключено, что он вспомнил лекции Белла о заболеваниях яичников или, быть может, он знал о наблюдении Джона Хантера, который в 1785 г. сказал, что «обнаруженные на ранней стадии кисты яичника следует удалять, поскольку они обычно причиняют страдания в течение одного или двух лет и в конце концов убивают. В подобных случаях нет причины не удалять яичники у женщин, как и у других млекопитающих».¹² На его решение об операции также могло повлиять знакомство со сходным случаем у намного более молодой женщины, которая тоже страдала нераспознанной опухолью яичника и ее посчитали беременной.⁸ Учитывая, что молодая леди была дочерью священника, слухи о ее предполагаемой внебрачной беременности быстро распространились, что опозорило женщину и ее семью. В конечном счете она покончила с собой. При вскрытии обнаружилось крупное объемное образование яичника, что позволило посмертно восстановить репутацию женщины.⁸ Нет сомнений, что это событие произвело глубокое впечатление на Мак-Дауэлла. Итак, независимо от причины он рекомендовал радикальную операцию. Еще удивительнее, что миссис Кроуфорд согласилась на предложенный эксперимент и несколько дней спустя прибыла в Данвилл на лошади, причем массивная опухоль покоилась на луке седла.¹¹ Читатель может представить, сколько мучений доставила ей поездка верхом, да еще в самый холодный период зимы. Даже 200 лет спустя изумляет ее сила духа и решимость — добродетели, которые, вероятно, нередко встречались среди женщин фронта, живших на краю цивилизации. Также для миссис Кроуфорд было удачей встретить врача, который работал вне традиций и ограничений академических школ, где решение о врачебной тактике потонуло бы в бесконечных дискуссиях, и она в конечном счете почти наверняка осталась бы без надлежащей помощи.¹⁰

Овариотомия

Операция была проведена в доме Мак-Дауэлла (рис. 4) 25 декабря 1809 г. — на Рождество.¹⁰ Мак-Дауэлл часто выбирал для операций субботу, поскольку считал ее «наиболее тихим и умиротворяющим днем недели».⁷ Ему ассистировал племянник Джеймс Мак-Дауэлл, который недавно окончил



Рис. 4. Дом Мак-Дауэлла (с любезностью предоставлено Домом Мак-Дауэлла, Данвилл, шт. Кентукки)

обучение медицине в Филадельфии и прибыл в Данвилл с надеждой однажды унаследовать практику своего дяди. Много лет спустя Мак-Дауэлл в своих записках отмечает, что «племянник много раз пробовал отговорить меня от операции; но убедившись, что мое решение непоколебимо, он согласился ассистировать...».¹⁰ Он также утверждал, что «если бы пациентка умерла, то отвечал бы за это только я; если бы пациентка выжила, то это помогло бы ему (племяннику) в начале его карьеры».⁷ Последний комментарий, мягко говоря, любопытен. Неужели Мак-Дауэлл рассматривал операцию как рекламу для своего едва оперившегося на медицинском поприще племянника? Конечно, нет, но комментарий кажется несколько странным и, быть может, даже жестким спустя все эти годы. На операции присутствовали как минимум еще двое: Чарльз Мак-Кинни, личный ученик Мак-Дауэлла, и миссис Бейкер, которая была личной служанкой миссис Кроуфорд.⁷ В отличие от наших дней, когда предоперационным ритуалом для врачей является мытье и обработка рук, а также облачение в халат, перчатки и маску, Мак-Дауэлл, готовясь, написал молитву, в которой просил Бога быть с ним и наставлять его (рис. 5).⁸ Затем Мак-Дауэлл снял пиджак и приказал своим ассистентам крепко удерживать миссис Кроуфорд на столе, пока он выполняет первый разрез. Миссис Кроуфорд во время исторической операции повторяла псалмы и пела гимны.^{8,10} Вероятно, она получила какой-то анестетик — напиток из виски, размоченных вишен и различных специй либо лауданум (спиртовой экстракт опия). Однако письменные свидетельства о назначении каких-либо анестезирующих средств отсутствуют.

Как и большинство врачей и хирургов того времени, Мак-Дауэлл делал минимум записей и не стал описывать эту операцию. Лишь позже, в 1816 г. он написал официальный отчет, побуждаемый, вероятно, другим своим племянником Уильямом Мак-Дауэллом.⁷ Вот описание операции, выполненное Мак-Дауэллом.

«Уложив пациентку на стол обычной высоты, я сделал разрез, отступив примерно на 3 дюйма от прямой мышцы живота с левой стороны, расширил разрез до 9 дюймов параллельно волокнам вышеназванной мышцы и углубил его, вскрыв полость живота... Опухоль полностью представала перед нами, но была настолько большой, что мы не могли извлечь ее полностью. Мы наложили прочную лигатуру вокруг фаллопиевой трубы вблизи ее соединения с маткой; затем мы вскрыли опухоль, которая представляла собой яичник и бахромчатую часть маточной трубы, сильно увеличенные. Мы извлекли 15 фунтов желеобразной субстанции грязноватого вида. Затем мы пересекли фаллопиеву трубу и извлекли опухолевый мешок массой 7,5 фунта. Едва был

Almighty God be with me, I humbly beseech Thee in this attendance in Thy holy hour; give me becoming awe of Thy presence, and grant me Thy direction and aid. I beseech Thee, that in confessing I may be humble and truly penitent in prayer, serious and devout in praises, grateful and sincere, and in hearing Thy word attentive and willing and desirous to be instructed. Direct me, Oh! God, in performing this operation, for I am but an instrument in Thy hands, and am but Thy servant, and if it is Thy will, Oh! Spare this poor afflicted woman. Oh! Give me true faith in the atonement of Thy Son, Jesus Christ, or a love sufficient to procure Thy favor and blessing, that worshiping Thee in spirit and in truth my services may be accepted through His all-sufficient merit.

Amen

Рис. 5. Молитва, написанная Мак-Дауэллом перед первой овариотомией (с любезностью предоставлено Домом Мак-Дауэлла, Данвилл, шт. Кентукки)

сделан разрез, как кишечник вывалился на стол и опухоль заполнила всю брюшную полость. Кишечник не вправлялся в брюшную полость во время операции, которая закончилась через 25 минут. Затем мы перевернули пациентку на левый бок, что позволило крови вытечь из брюшной полости, после чего мы ушили рану узловыми швами, оставив снаружи у нижнего конца разреза лигатуру, которая была наложена на фаллопиеву трубу.

Между каждыми двумя стежками мы накладывали полоску липкого пластыря, который не позволял краям размыкаться, тем самым ускоряя заживление разреза. Затем мы наложили обычную повязку, переложили пациентку на кровать и предписали строгое соблюдение противовоспалительного режима».^{13,14}

Противовоспалительная теория утверждает, что воспаление можно подавить путем воздержания от употребления определенных продуктов, например мяса, жидкостей и специй. Перед тем как вправить кишечник обратно в брюшную полость, Мак-Дауэлл обмыл его теплой водой.¹³

Точно неизвестно, где миссис Кроуфорд провела послеоперационный период, хотя предполагается, что она находилась в доме Мак-Дауэлла. Также неизвестно, кто фактически ухаживал за ней после операции, хотя это мог быть Джеймс, который наблюдал за ее выздоровлением. В любом случае Мак-Дауэлл писал, что «через пять дней вернулся» и обнаружил ее «заправляющей постель».¹⁰ Только через 25 дней после операции миссис Кроуфорд вернулась домой, который находился вблизи современного Гринсберга, Кентукки.¹³ Как утверждается, миссис Кроуфорд никогда не выдвигала обвинений против Мак-Дауэлла за эксперимент.⁷

Продолжая выполнять овариотомии, Мак-Дауэлл провел 13 операций при различных заболеваниях и в 8 случаях добился успеха, 4 пациентки умерли, и один раз вмешательство было прервано из-за многочисленных спаек.¹² Он описал, каким образом ему удавалось сразу определить, возможно ли удаление опухоли, по ее расположению в животе. Он утверждал, что «если опухоль свободно плавает из стороны в сторону или производит впечатление неприкрепленной, за исключением нижней части живота, я рекомендовал операцию, не опасаясь возможного воспаления... Поэтому опасность воспаления брюшины представляется не более чем заблуждением, о котором ходит много разговоров среди хирургов».¹⁵ Возможно, сопутствовавший Мак-Дауэллу успех был результатом применяемой им методики; Мак-Дауэлл указывал на важность тщательного выполнения манипуляций и соблюдения чистоты — факторов, необходимых, когда антибиотики и антисептики не были доступны.¹⁶

В оригинальном отчете Мак-Дауэлла явно пропущен один элемент — формальное морфологическое описание опухоли. Учитывая обстоятельства, при которых была выполнена операция, можно быть уверенным, что Мак-Дауэлл сразу выбросил опухоль и все удаленные ткани. Сегодня, конечно, весь операционный материал подвергается соответствующему гистологическому исследованию. Какой же тип опухоли яичника был у миссис Кроуфорд? Учитывая ее возраст, продолжительность заболевания и клиническое описание самой опухоли, можно предположить, что это была муцинозная цистаденома. Пик заболеваемости такими опухолями приходится на возраст 30–50 лет; выживаемость при них высокая: 7-летняя приближается к 99%.¹⁷

Последовавшая полемика

Перед публикацией Мак-Дауэлл послал копию своей рукописи проф. Беллу для рецензирования и комментария.¹⁵ Однако Белл находился в Италии, восстанавливаясь после па-

дения с лошади, и сообщение было получено д-ром Джоном Лизарсом — учеником Белла, к которому перешла практика последнего.^{7,15} Лизарс, который стал профессором хирургии в Эдинбурге, никогда не передавал письмо Мак-Дауэлла Беллу, умершему в 1820 г., так и не вернувшись из Италии. Причины такой оплошности продолжают обсуждаться, но нет сомнений, что отсутствие связи с Мак-Дауэллом отсрочило признание его заслуг. Лизарс в конечном счете одобрил попытку Мак-Дауэлла, но только в приложении к своей собственной работе, описывавшей первую успешную овариотомию в Британии, которая была опубликована в 1824 г.^{15,18} Мак-Дауэлл также послал копию своей статьи д-ру Филиппу Сингу Файзику, который отклонил ее как неподходящую для публикации. Зато д-р Томас Джеймс, профессор акушерства в Университете Пенсильвании, в конечном итоге принял статью для публикации в журнале «*Eclectic Repertory and Analytic Reviewer*».⁷ В статье, озаглавленной «Три случая экстирпации пораженных яичников», описывалась операция, выполненная у миссис Кроуфорд, вместе с двумя последующими овариотомиями.¹¹ Не так уж удивительно, что первоначальная публикация была воспринята с определенным скептицизмом и даже откровенным недоверием.³ Такая реакция понятна, учитывая мнение о том, что такая историческая операция не могла быть выполнена в Америке и, тем более, в таком захолустье, как Кентукки, хотя, с другой стороны, вероятно, играло роль и уязвленное профессиональное самолюбие. Например, д-р Джеймс Джонсон, редактор «*Medico-Chirurgical Review of London*», прямо указал: «Несмотря на все, что здесь написано относительно этой жестокой операции, мы совершенно не верим, что она была выполнена успешно, как и не верим, что она вообще когда-либо будет сделана».¹² Джонсон продолжал критиковать отсутствие деталей в сообщении Мак-Дауэлла и указывал, что неполноценное описание операции сделало правдивость его заявления еще более сомнительной. Краткий ответ Мак-Дауэлла на критику Джонсона появился в 1819 г. во второй и последней публикации в его знаменитой карьере: «Я думаю, что мое утверждение достаточно ясно для того, чтобы служить основанием для любого хирурга выполнить операцию, когда необходимо, не опасаясь проведения вмешательства как эксперимента, и я полагаю, что мое тщательное описание методики операции и анатомии области вмешательства позволит любому хорошему анатому, которым должен быть хирург, оперировать безопасно».^{14,19} Используя пример своего учителя Белла, Мак-Дауэлл добавил: «Я надеюсь, что ни один оперирующий хирург при любом другом описании опухоли не будет пытаться выполнить операцию. Мое горячее пожелание заключается в том, чтобы хирург смог повторить операцию механически, даже если она непостижима для него».^{14,19}

Несмотря на первоначальный скептицизм, Мак-Дауэлл в конечном итоге получил признание, которое заслужил по справедливости. В действительности в 1807 г., за два года до знаменитой операции Медицинское общество Филадельфии, наиболее выдающаяся в своем роде организация в Америке, выдала Мак-Дауэлли диплом.^{7,14} Он также получил почетную медицинскую степень от Университета Мэриленда в 1823 г. — это единственная университетская степень, которой он когда-либо был удостоен.¹⁴ В конце извинился даже д-р Джонсон, хотя и через 10 лет после события, написав: «Приграничная американская колония Кентукки превзошла породившую ее страну и даже Европу со всеми ее надменными хирургами, выполнив ужасную и грозную операцию с извлечением пораженного яичника... Были обстоятельства в описании первых трех случаев, которые вызвали недоверие в наших умах, за что мы просим прощения у Бога и д-ра Мак-Дауэлла из Данвилла».¹⁴

Мифы и президенты

Один устойчивый миф, окружавший историческую операцию Мак-Дауэлла, заключается в том, что агрессивно настроенная толпа ожидала около дома с намерением повесить его, если операция оказалась бы фатальной для миссис Кроуфорд. Эта история повторяется в биографии, написанной Мэри Риденбау, внучкой Мак-Дауэлла, а также упоминается в других источниках.^{2,8} Риденбау писала, что «когда стало известно о том, что он собирается предпринять, возбужденная толпа собралась у дома доктора Мак-Дауэлла. На ветви дерева повязали веревку, приготовившись повесить его, если бы операция оказалась безуспешной. Возбуждение было настолько большим, что лидеры толпы хотели выломать дверь дома, в котором выполнялась овариотомия, и линчевать Мак-Дауэлла за то, что он предпринял такую операцию...».² Однако главный биограф Мак-Дауэлла Август Шахнер отвергает эту занимательную, но, по всей видимости, недостоверную историю, утверждая, что это всего лишь «отвратительная мелкая болтовня».¹⁰ Если операцию и окружали какие-либо волнения, то, очевидно, они исходили от местного священника, который публично выступал против нее. Примерно через 100 лет после этих событий д-р Файетт Данлоп написала Шахнеру, что ее дядя в 1809 г. был 9-летним мальчиком и якобы был свидетелем выступления священника против операции, утверждая, что проповедник «побуждал значительное сопротивление операции».¹⁰ Дядя Данлоп заявлял, что ничего не слышал о толпе. Думается, что 9-летний мальчик точно помнил бы страх и проклятия толпы более ясно, чем набожные предостережения проповедника. Таким образом, что читатель может отвергнуть утверждения о толпе, дежурившей у дома Мак-Дауэлла во время операции.

Неоспоримой является связь между Мак-Дауэллом и тремя американскими президентами: Авраамом Линкольном, Эндрю Джексонем и политическим протеем Джексона Джеймсом Полком. Несмотря на то что рождение Линкольна и историческая операция Мак-Дауэлла произошли в соседних приграничных поселениях в один и тот же год, нет доказательств того, что Мак-Дауэлл когда-либо встречал Линкольна. Однако между ними существует косвенная связь. Его известная пациентка Джейн Тодд Кроуфорд была троюродной сестрой жены Линкольна, Мэри Тодд Линкольн.⁷

Напротив, Мак-Дауэлл имел реальную и личную связь и с Полком, и с Джексонем. Он встретил Полка в 1812 г., когда последний еще был подростком.²⁰⁻²² Полк говорил, что был «достаточно невыразительным мальчиком, которого принимали слабость и рецидивирующие изнуряющие приступы болезни».²⁰ Встревоженный апатией сына и хронической болью в животе, отец Полка решил отвести его в Филадельфию на консультацию к д-ру Филиппу Сингу Файзеку, основателю американской хирургии. На пути в Филадельфию, однако, Полка «скрутил приступ более болезненный, чем предшествующие».²¹ Полки поехали в объезд через Данвилл, чтобы увидеть Мак-Дауэлла, который имел репутацию опытного литотомиста.²⁰ Мак-Дауэлл установил, что Полк страдал от камней в мочевом пузыре, который предложил удалить. В одном источнике указывается, что Полка обезболили умеренной дозой бренди, после чего Мак-Дауэлл рассек промежность позади мошонки и углубил разрез через простату до мочевого пузыря (рис. 6). Камни были удалены зажимом.²¹ Вероятно, операцию выполняли на том же столе, на котором несколькими годами ранее оперировали миссис Кроуфорд. В некоторых источниках утверждается, что на самом деле Мак-Дауэлл выполнил у Полка холецистэктомия по поводу камней желчного пузыря.²⁰ Однако даже наиболее восторженные поклонники Мак-Дауэлла сомневаются

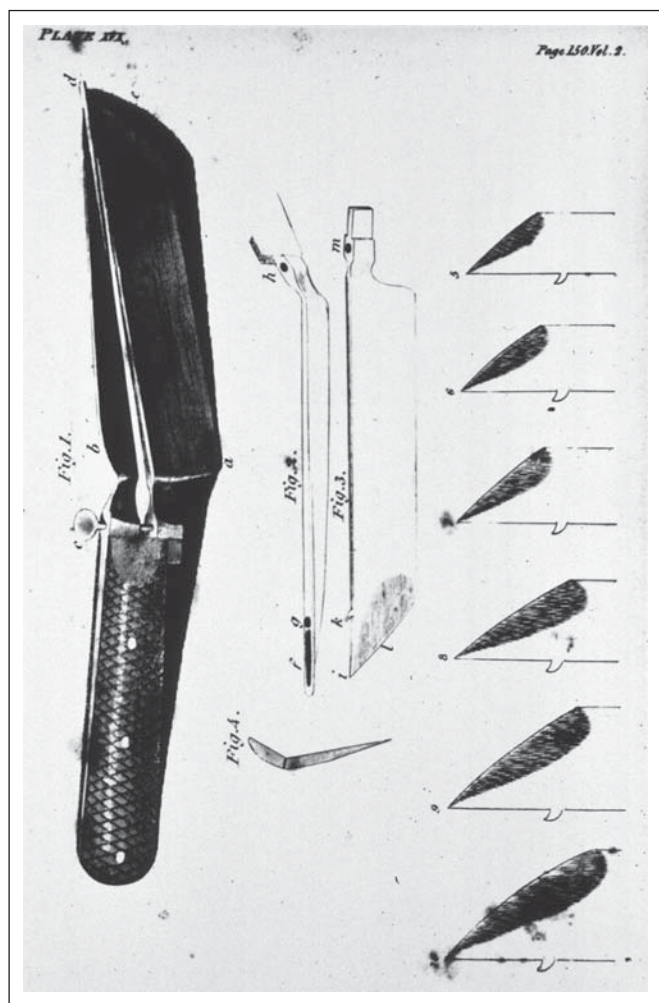


Рис. 6. Хирургический нож; использовался для прокалывания промежности и проникновения в мочевой пузырь как метода удаления мочевых камней (воспроизведено с разрешения из цифровой коллекции Национальной медицинской библиотеки; <http://www.nlm.nih.gov/hmd/collections/digital/index.html>)

в правдивости этого факта, заявляя, что «выполнение такой операции в 1812 г. придало бы Мак-Дауэлли статус чародея, а не только невероятного даровитого и бесстрашного первооткрывателя новой области медицины — брюшной хирургии».²⁰ Дополнительным подтверждением того, что этой операцией была действительно цистолитомия, служит факт, что Полк и его жена Сара, несмотря на множество племянниц и племянников, никогда не имели собственных детей.^{20,21} В то же время операция выполнялась быстро во избежание возможной инфекции или кровотечения без учета возможности того, что могла вызвать бесплодие. Достоверно известно, что Полк не осуждал Мак-Дауэлла за свой бездетный брак и он высказал благодарность за успешную операцию, написав Мак-Дауэлли письмо спустя годы после того, как стал конгрессменом.²⁰

Мак-Дауэлл встретил Эндрю Джексона летом 1822 г., когда его вызвали в дом миссис Джейн Овертон, которая жила сразу за Нешвиллом, шт. Теннесси, вблизи Хермитаж-а, дома генерала Джексона.² Мак-Дауэлл установил, что у миссис Овертон была опухоль яичника, которую он собрался удалить путем овариотомии. Операция у страдавшей ожирением миссис Овертон, несомненно, представляла собой сложную задачу, поскольку Мак-Дауэлли пришлось рассечь 4 дюйма жировой клетчатки, чтобы добраться до яичников.⁸ Генерал Джексон был одним из двух ассистентов, которые помогали удерживать полную пациентку во время операции. Несмотря на сложности, возникшие во время

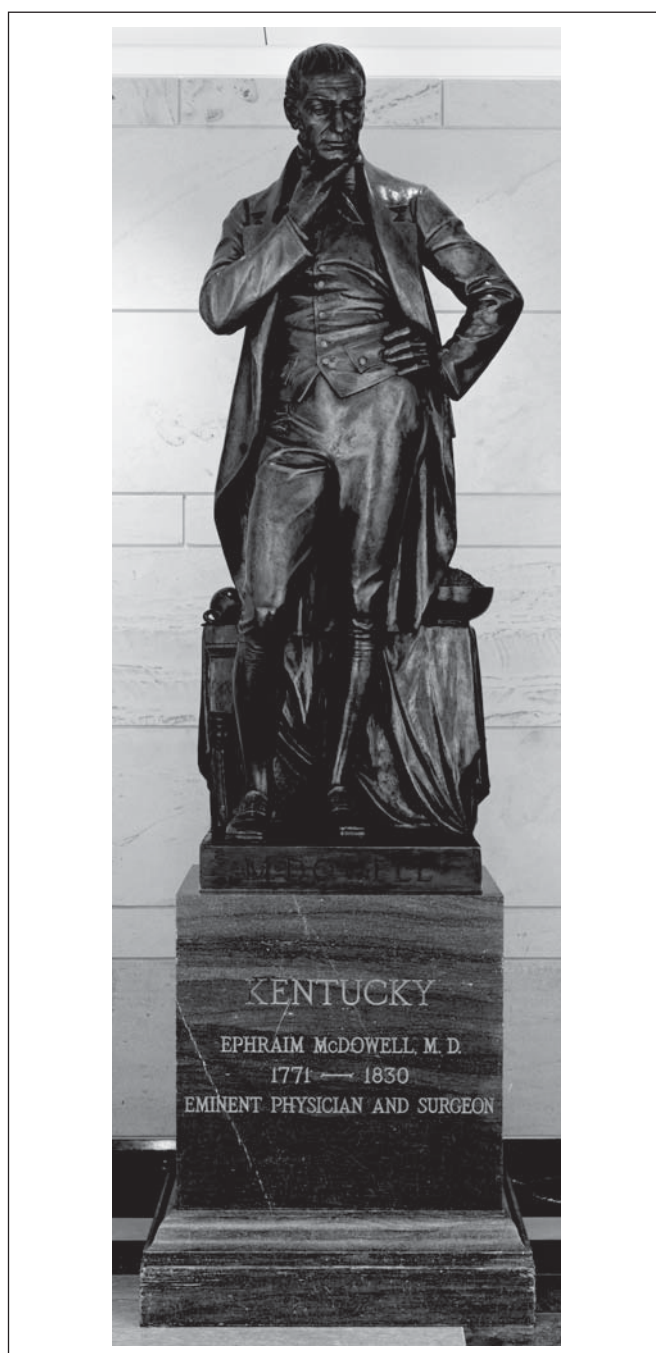


Рис. 7. Статуя Эфраима Мак-Дауэлла из коллекции Национального зала статуй в американском Капитолии. Эта коллекция собрана из статуй, которые были подарены отдельными штатами, особо отмеченных в их истории деятелей. От каждого из 50 штатов представлено по две статуи. Статуя Мак-Дауэлла была подарена в 1929 г. Скульптор — Чарльз Х. Нихаус

операции, Джексон был настолько впечатлен хирургическими навыками Мак-Дауэлла, что попросил удалить крупную опухоль, росшую на шее и надплечье у одного из своих людей.^{2,8} Муж миссис Овертон был настолько благодарен Мак-Дауэлли, что заплатил в 4 раза больше обычного гонорара и подарил ему карету, лошадей, кучера, лакея и двух слуг.² Мак-Дауэлл попытался вернуть гонорар, подумав, что это ошибка, но Овертон настоял, чтобы оплата была принята, чувствуя, что он не отблагодарил «в достаточной мере доктора Мак-Дауэлла за огромную услугу».²

Эпилог

Через год после операции миссис Кроуфорд и ее муж Томас продали свою землю в округе Грин и отправились в северную часть Кентукки, а оттуда — в Мэдисон, шт. Индиана.

Томаса в конечном итоге выбрали в законодательный орган штата Индиана. Он трагически погиб, случайно упав в подвал. В течение непродолжительного времени после смерти своего мужа миссис Кроуфорд оставалась с дочерью и, в конце концов, обосновалась в Грейсвилле, шт. Индиана, где она жила с одним из своих сыновей. Она умерла в 1842 г. в возрасте 79 лет, что делает маловероятным тот факт, что опухоль не была удалена.⁸ Мак-Дауэлл никогда не покидал Данвилл и продолжал оперировать в своем доме на протяжении оставшихся лет. Он умер 20 июня 1830 г. в возрасте 59 лет, скорее всего, от аппендицита и перитонита — насмешка судьбы, учитывая его вклад в абдоминальную хирургию.¹² После своей смерти Мак-Дауэлл оставил состояние, оцениваемое в 50 000 долларов, которое включало «две фермы, домашний скот и несколько рабов».⁷ Таким образом, дополнительно к славе хирургическая деятельность на фронтире, очевидно, принесла значительную прибыль. В 1935 г., более чем через 100 лет после первой овариотомии, Медицинское общество Кентукки возвело монумент в память о Мак-Дауэлле. Также Мак-Дауэлл удостоен памяти в коллекции Национального зала статуй рядом с Генри Клеем как один из двух людей, представляющих народ Кентукки (рис. 7).¹² Воздание почестей, несомненно, заслуженное, поскольку операция у миссис Кроуфорд на самом деле стала началом абдоминальной хирургии.³

Дань уважения вкладу Эфраима Мак-Дауэлла в онкологию была выражена письменно д-ром Джоном Сталлворти: «Когда мужественный Эфраим Мак-Дауэлл из Кентукки выполнил свое первое удаление крупной опухоли яичника в 1809 г., он был онкологом, хотя, вероятно, он никогда не слышал этого слова. Если бы студентом он не изучал гре-

ческий, он мог бы не знать, что оно означает! Будучи произнесенным одним из его завистников (коих у него было немало), это слово звучало бы как ругательство. Он почти не догадывался, что не только избавил везучую женщину от новообразования брюшной полости, но и посеял семя в головах хирургов Европы, а также Америки. Этим семенем, если выражаться правильно, были онкологические исследования и лечение. Овариотомия была первым полем боя, на котором абдоминальная хирургия начала сражение и выиграла. Когда спустя 60 лет, в 1870 г., были приняты принципы антисептики Листера, это был подлинный триумф в данном виде хирургии живота и таза».²³

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: David H. Johnson

Финансовая поддержка: David H. Johnson

Административная поддержка: David H. Johnson

Предоставление материалов исследования или больных: David H. Johnson

Сбор и обработка данных: Leora Horn, David H. Johnson

Анализ и интерпретация данных: Leora Horn, David H. Johnson

Подготовка рукописи: Leora Horn, David H. Johnson

Окончательное одобрение рукописи: Leora Horn, David H. Johnson

ЛИТЕРАТУРА

1. Chipman WW: American gynecology: An appreciation. *Am J Obst Gynec* 2:119-129, 1921
2. Ridenbaugh MT: Biography of Ephraim McDowell: The Father of Ovariectomy (ed 1). New York, NY, Charles L. Webster, 1890
3. Schachner A: Ephraim McDowell: Father of Ovariectomy. Philadelphia, PA and London, United Kingdom, J.B. Lippincott, 1921
4. Horine EF: The stage setting for Ephraim McDowell, 1771-1830. *Bull Hist Med* 24:149-160, 1950
5. Schachner A: Ancestry of Dr. Ephraim McDowell, in: Ephraim McDowell: Father of Ovariectomy. Philadelphia, PA and London, United Kingdom, J.B. Lippincott, 1921, pp 1-20
6. Anderson W: The Scottish Nation; or the Surnames, Families, Literature, Honours, and Biographical History of the People of Scotland. London, United Kingdom, A. Fullerton, 1862
7. Estes JW: The new frontier in 1809: A brief look at the world and work of Dr. Ephraim McDowell of Danville, Kentucky. *BMQ* 14:150-156, 1963

8. Podolsky E: Ephraim McDowell, pioneer Southern surgeon. *Med Ann Dist Columbia* 23:629-633, 1954

9. Schachner A: The personal side of Dr. Ephraim McDowell, in: Ephraim McDowell: Father of Ovariectomy. Philadelphia, PA and London, United Kingdom, J.B. Lippincott, 1921, pp 204-222

10. Schachner A: The memorable case of Mrs. Jane Todd Crawford, in: Ephraim McDowell: Father of Ovariectomy. Philadelphia, PA and London, United Kingdom, J.B. Lippincott, 1921, pp 61-86

11. McDowell E: Three cases of extirpation of diseased ovaria. *Eclectic Repertory and Analytical Review* 7:242-244, 1817

12. Price JA: The early ovariectomists: Pioneers in abdominal surgery. *Ulster Med J* 36:1-12, 1967

13. Pratt JH: Ephraim McDowell: The first five cases of ovariectomy, 1809 to 1818. *Mayo Clin Proc* 52:125-128, 1977

14. Abell I: Professional attainments of Ephraim McDowell. *Bull Hist Med* 24:161-167, 1950

15. Schachner A: McDowell's report of his first three cases, in: Ephraim McDowell: Father of Ovari-

ectomy. Philadelphia, PA and London, United Kingdom, J.B. Lippincott, 1921, pp 86-108

16. Othersen HB Jr, Ephraim McDowell: The qualities of a good surgeon. *Ann Surg* 239:648-650, 2004

17. Trimble CL, Trimble EL: Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 55:S52-S61, 1994

18. Lizars J: Observations on extirpation of the ovaria, with cases. *Edinburgh Med J* xxii, 1824

19. McDowell E: Observations on diseased ovaria. *Eclectic Repertory and Analytical Review* 9:546, 1819

20. Ikard RW: Surgical operation on James K. Polk by Ephraim McDowell, or the search for Polk's gallstone. *Tenn Hist Q* 43:121-131, 1984

21. Borneman W: Polk: The Man Who Transformed the Presidency. New York, NY, Random House, 2008

22. Wiedeman JE: Presidential operations: Medical fact or urban legend? *J Am Coll Surg* 208:1132-1137, 2009

23. Stallworthy J: Progress in gynecologic oncology a personal retrospective view. *Gynecol Oncol* 8:253-264, 1979

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

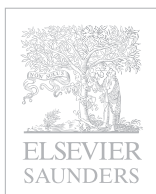
Free Public Access: *JCO* provides free online access to original research articles older than one year at www.jco.org. Online readers can access *JCO* research that is more than 12 months old without a subscription; this includes articles published from January 1999 to the present. Additionally, all 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.

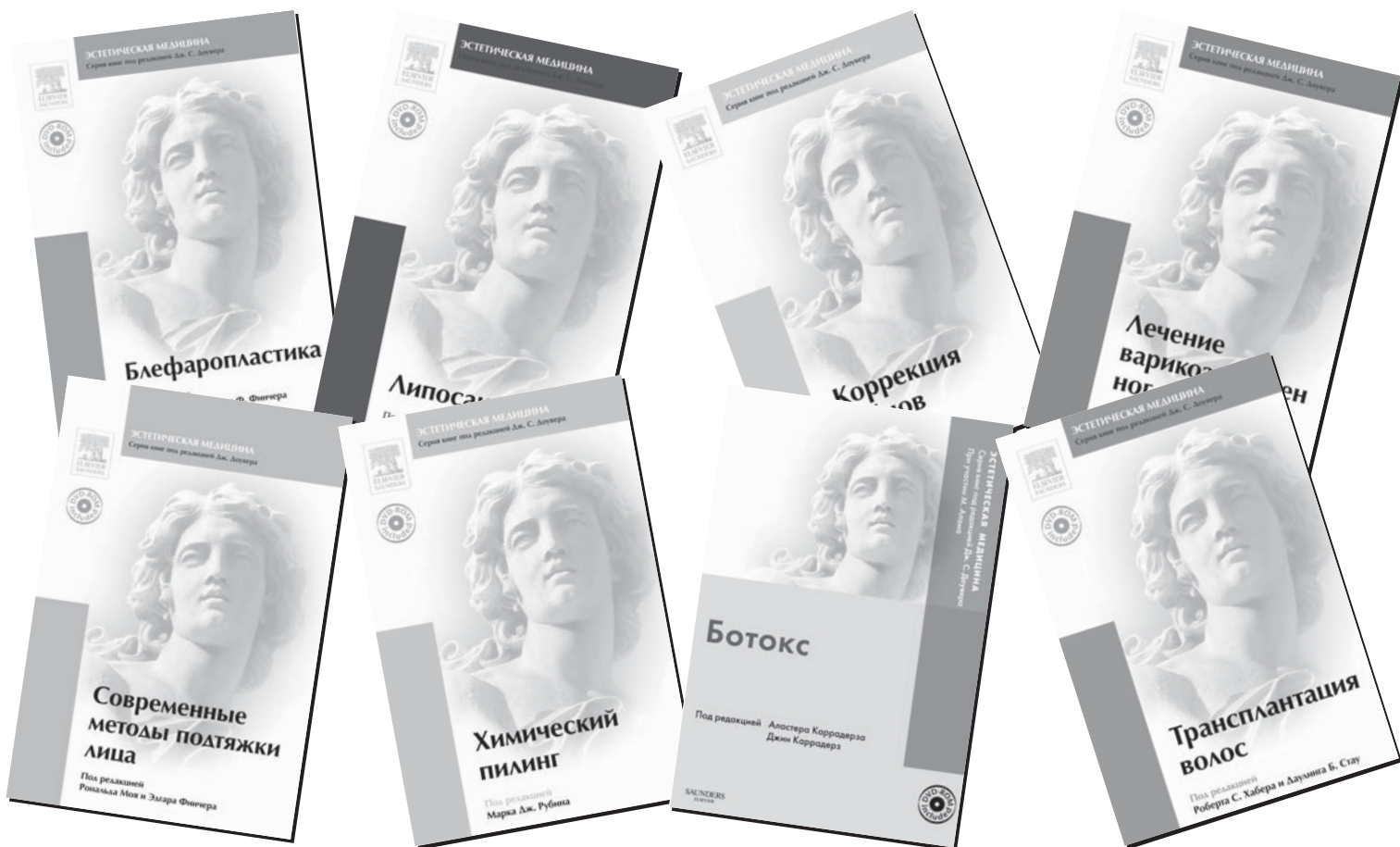
Copyright © 2009 by American Society of Clinical Oncology unless otherwise indicated. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means now or hereafter known, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage 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.















ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ практическая медицина



ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Серия из 14 книг

- Современные методы подтяжки лица 
- Лечение варикозных вен ног 
- Липосакция 
- Коррекция рубцов
- Химический пилинг 
- Трансплантация волос 
- Блефаропластика 
- Ботокс 
- Фотодинамическая терапия
- Лазеро- и светолечение т.1  , т.2 
- Контурная и объемная пластика 
- Космецевтика 
- Нехирургические методы лифтинга 

интернет-магазин

www.medprint.ru

НОВЫЕ КНИГИ НА WWW.MEDPRINT.RU

АТЛАС КЛИНИЧЕСКОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

Мел Ч. Уилкокс, Мигель Муньос-Навас, Джозеф Дж. Й. Санг (перевод с английского под редакцией Е.Д. Федорова)

Эта книга, в отличие от других подобных изданий, содержит наиболее современные иллюстрации эндоскопического исследования ЖКТ, что помогает безошибочно интерпретировать любые находки, встречающиеся в клинической практике.

Более 2000 иллюстраций (в последнее издание Атласа вошло более 75% новых) охватывают характерные особенности всего спектра патологических изменений ЖКТ.

Соответствующие гистологические и радиологические иллюстрации облегчают постановку диагноза.

Новые материалы по эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии помогают оптимальному использованию этой важной диагностической методики.

Построение материала от органа ЖКТ к заболеванию позволяет быстро отыскать нужные изображения.

Эскизы отдельных изображений подчеркивают основные особенности оригинального снимка.

Для эндоскопистов, гастроэнтерологов, гепатологов, онкологов.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Под редакцией М. Кэплина, Л. Кволса (перевод с английского)

В руководстве представлено современное состояние проблемы нейроэндокринных опухолей. Подробно рассмотрены история вопроса, эпидемиология и классификация. Отдельные главы посвящены генетике и диагностике этой группы заболеваний. Представлены рекомендации по консервативному и хирургическому лечению. В последних главах описаны алгоритмы и перспективы лечения, а также вопросы качества жизни больных. Книга хорошо иллюстрирована.

Для онкологов, эндокринологов и специалистов по диагностике.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения

(перевод с английского под редакцией Е.Г. Новиковой)

В атласе суммирована информация по основным нозологиям, встречающимся в практике онкогинеколога. По каждому заболеванию представлены общие сведения, а также основные принципы диагностики и лечения.

Главной особенностью атласа, обуславливающей его уникальность, служит подробное описание принципов и критериев определения стадии опухолей различных локализаций. В приведенных иллюстрациях проводится взаимосвязь между системами стадирования FIGO и AJCC в сочетании с данными УЗИ и МРТ. Расположение иллюстраций на едином развороте большого формата позволяет охватить весь спектр вариантов распространения опухолевого процесса.

Для онкогинекологов, хирургов, специалистов по диагностике, а также химио- и лучевой терапии.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И МЕЛАНОМА КОЖИ

Гилзутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р., Моисеев В.Н.

В руководстве рассматриваются этиология, классификация, диагностика, клиника, различные виды лечения злокачественных опухолей мягких тканей и кожи.

Обращается внимание на большую вариабельность клинических проявлений опухолей этого вида, трудности дифференциальной диагностики.

Представлены клинически разработанные методы комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей мягких тканей и кожи, методы свободной кожной пластики дефектов после хирургического лечения данной патологии.

Для онкологов, хирургов общей лечебной сети, патоморфологов и специалистов по лучевой диагностике.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Ю.Ю.Табакман

В книге представлена комплексная клинико-морфологическая характеристика рака эндометрия. Рассмотрены пути распространения рака, факторы прогноза, а также методы диагностики и лечения заболевания. Приведены современные классификации, в том числе гиперпластических процессов и предрака эндометрия. Отдельные разделы посвящены характеристике деструктивно-воспалительных изменений эндометрия в постменопаузе и рекомендациям по тактике ведения больных гиперплазией и предраком эндометрия.

Для онкологов, гинекологов, клинических патологов.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ

Лезвинская Е.М., Вавилов А.М.

В книге отражено представление о патогенезе первичных злокачественных лимфом кожи, дается подробная характеристика многообразных клинических вариантов этих заболеваний в соответствии с современными классификациями.

Описаны состояния, которые наиболее часто приходится дифференцировать от злокачественных лимфом кожи: поражения кожи при системных лимфомах, лейкозах, а также доброкачественных лимфолифферативных процессах. Значительное внимание уделено современным методам диагностики злокачественных лимфом кожи, вопросам терапии и тактики диспансерного наблюдения больных.

Для дерматологов, онкологов, гематологов.