

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

В номере

Повышение эффективности лечения рака прямой кишки: радиосенсибилизирующие средства или увеличение дозы облучения?

J.E. Tepper, A.Z. Wang

Распространенный печеночноклеточный рак: какая классификация лучше предсказывает продолжительность жизни?

F.-D. Huitzil-Melendez et al.

Прогностические факторы при фолликулярной лимфоме

T. Relander et al.

Междисциплинарная конференция, посвященная раку молочной железы у мужчин: обзор и рекомендации по дальнейшим исследованиям

L.A. Korde 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, № 3 С О Д Е Р Ж А Н И Е Июль — сентябрь 2010

Редакционные статьи

Повышение эффективности лечения рака прямой кишки: радиосенсибилизирующие средства или увеличение дозы облучения?

Joel E. Tepper, Andrew Z. Wang..... 171

Оригинальные сообщения

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Сравнение двух схем неоадьювантной химиолучевой терапии для лечения местнораспространенного рака прямой кишки: результаты исследования III фазы ACCORD 12/0405-Prodige 2

Jean-Pierre Gerard, David Azria, Sophie Gourgou-Bourgade, Isabelle Martel-Laffay, Christophe Hennequin, Pierre-Luc Etienne, Veronique Vendrely, Eric Francois, Guy de La Roche, Olivier Bouche, Xavier Mirabel, Bernard Denis, Laurent Mineur, Jean-Francois Berdah, Marc Andre Mahe, Yves Becouarn, Olivier Dupuis, Gerard Lledo, Christine Montoto-Grillot, Thierry Conroy..... 174

Распространенный печеночноклеточный рак: какая классификация лучше предсказывает продолжительность жизни?

Fidel-David Huitzil-Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Bolorsukh Gansukh, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa..... 181

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Включение капецитабина в схему неоадьювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов у больных первичным раком молочной железы: исследование III фазы ГерaQuattro

Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Keyur Mehta, Michael Untch 188

(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 ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Значение лимфаденэктомии при распространенном раке яичников: анализ результатов трех проспективных рандомизированных многоцентровых исследований III фазы

Andreas du Bois, Alexander Reuss, Philipp Harter, Eric Pujade-Lauraine, Isabelle Ray-Coquard, JacobusPf isterer..... 196

ОПУХОЛИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Эффективность предоперационной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином + операция по сравнению с только хирургическим лечением операбельного немелкоклеточного рака легкого: межгрупповое рандомизированное исследование III фазы S9900, проведенное Southwest Oncology Group

Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Wilbur A. Franklin, Paul A. Bunn Jr, Robert J. Ginsberg, Joe B. Putnam Jr, Kari Chansky, David Gandara 204

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Успехи в лечении гепатобластомы высокого риска у детей с помощью интенсивной полихимиотерапии и операции: окончательные результаты исследования SIOPEL-3HR

Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Derek Roebuck, Margaret Childs, Arthur Zimmermann, Veronique Laithier, Jean-Bernard Otte, Beatriz de Camargo, Gordon MacKinlay, Marcelo Scopinaro, Daniel Aronson, Jack Plaschkes, GiorgioPe rilongo..... 211

ОПУХОЛИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Клиническое исследование II фазы бевацизумаба, талидомида, доцетаксела и преднизолона у больных метастатическим гормонорезистентным раком простаты

Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, Sukyung Woo, Seth M. Steinberg, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Min-Jung Lee, Yeong Sang Kim, Haihao Sun, Ravi A. Madan, Lea Latham, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut 218

Обзорные статьи

Прогностические факторы при фолликулярной лимфоме

Thomas Relander, Nathalie A. Johnson, Pedro Farinha, Joseph M. Connors, Laurie H. Sehn, Randy D. Gascoyne 225

Текущие сообщения ASCO

Междисциплинарная конференция, посвященная раку молочной железы у мужчин: обзор и рекомендации по дальнейшим исследованиям

Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, Leah Kamin, Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, John M.S. Bartlett, Karen Gelmon, Zeina Nahleh, Jonas Bergh, Bruno Cutuli, Giancarlo Pruneri, Worta McCaskill-Stevens, Julie Gralow, Gabriel Hortobagyi, Fatima Cardoso 237

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Издательство

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

Издательство

практическая медицина

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ №ФС77-40210 от 10.06.2010 г.

Отпечатано в типографии «Тисо Принт»,
127018, г. Москва, ул. Складочная, д. 3, стр. 6;
www.tiso.ru, тел.: +7 (495) 504-13-56

Журнал распространяется среди специалистов
бесплатно.

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

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

EDITOR ROSTER

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editor: Translational Oncology

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

Deputy Editor: International Editions

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

Associate Editors

Judith Abrams, PhD, *Detroit, MI*
Karla V. Ballman, PhD, *Rochester, MN*
Arlene A. Forastiere, MD, *Baltimore, MD*
Patricia A. Ganz, MD, *Los Angeles, CA*
Pamela J. Goodwin, MD, *Toronto, Canada*
Bruce G. Haffty, MD, *New Brunswick, NJ*
Paul B. Jacobsen, PhD, *Tampa, FL*
Hagop Kantarjian, MD, *Houston, TX*
Stephanie R. Land, PhD, *Pittsburgh, PA*
Michael P. Link, MD, *Stanford, CA*
T. Andrew Lister, MD, *London, United Kingdom*
Eleftherios P. Mamounas, MD, *Canton, OH*
Nicholas J. Petrelli, MD, *Newark, DE*
Joan H. Schiller, MD, *Dallas, TX*
Eric Small, MD, *San Francisco, CA*
David R. Spriggs, MD, *New York, NY*
Jaap Verweij, MD, PhD, *Rotterdam, the Netherlands*

Consultant Editors

Stephen A. Cannistra, MD—Translational Oncology
Mark N. Levine, MD—Health Research Methodology
Charles L. Loprinzi, MD—The Art of Oncology
Arthur T. Skarin, MD—Diagnosis in Oncology

Editors Emeriti

Joseph R. Bertino, MD, *New Brunswick, NJ*
George P. Canellos, MD, *Boston, MA*

International Editors

Chinese Edition
Editor, Yan Sun, MD, *Beijing, China*
Czech Edition
Editor, Petr Zatloukal, MD, PhD, *Prague, Czech Republic*
French Edition
Editor, Jean-Philippe Spano, MD, PhD, *Paris, France*
German Edition
Editor, Christoph Zielinski, MD, *Vienna, Austria*
Greek Edition
Editor, Nikolaos A. Malamos, MD, *Athens, Greece*
Hungarian Edition
Editor, György Bodoky, MD, *Budapest, Hungary*
Indian Edition
Editor, Purvish Parikh, MD, DNB, PhD, MBA, *Mumbai, India*
Italian Edition
Editor, Emilio Bajetta, MD, *Milan, Italy*
Editor, Francesco Boccardo, MD, *Genova, Italy*
Japanese Edition
Editor, Nagahiro Saijo, MD, PhD, *Tokyo, Japan*
Middle East Edition
Editor, Nagi S. El-Saghir, MD, *Beirut, Lebanon*
North African Edition
Editor, Nagi S. El-Saghir, MD, *Beirut, Lebanon*
Polish Edition
Editor, Włodzimierz Olszewski, MD, PhD, *Warsaw, Poland*
Romanian Edition
Editor, Tudor-Eliade Ciuleanu, MD, PhD, *Cluj Napoca, Romania*
Russian Edition
Editor, Sergei A. Tjulandin, MD, *Moscow, Russia*
Spanish Edition
Editor, Franco M. Muggia, MD, *New York, NY*
Associate Editor, Roman Pérez-Soler, MD, *New York, NY*

Publisher

Theresa Van Schaik

Administrative Assistant

Cindy Salusky

Managing Editor

Ken G. Kornfield

Editorial Staff

Glenn Landis, Christopher Bohn,
Emilie Gunn, Daniel Nelson,
Erin Roberts, Dana Howe,
Cat Pham, Lauren Boston,
Elizabeth Andersen

Assistant Director

Doug Parker

Production Staff

Donna Dottellis, James Kim, Julie Blum,
Brenda Sidhe, Wayson Jones,
Heather Poirier, Bella Manning,
Destiny Porter

Director of Licensing, Rights, and Permissions

Robin Bodishbaugh

Licensing and Rights Staff

Vanessa Riley

Marketing and Customer Service Staff

Paul Privitera, Shilpa Shah,
Shoni Carver, Arkat Tahir

Editorial & Publications Offices

2318 Mill Road, Suite 800
Alexandria, VA 22314

Editorial Office

Phone: 703-797-1900
Fax: 703-684-8720
E-mail: jco@asco.org

Customer Service

Phone: 703-519-1430
Fax: 703-518-8155
E-mail: jcoservice@asco.org

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

EDITORIAL BOARD

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

Andrea Bacigalupo, MD *Genoa, Italy*
Sharyn D. Baker, PharmD, PhD *Memphis, TN*
Edward P. Balaban, DO *Wexford, PA*
Charles M. Balch, MD *Baltimore, MD*
Elizabeth H. Baldini, MD, MPH *Boston, MA*
Karla V. Ballman, PhD *Rochester, MN*
Bart Barlogie, MD, PhD *Little Rock, AK*
Harry Bartelink, MD, PhD *Amsterdam, Netherlands*

Debra Barton, RN, PhD, AOCN *Rochester, MN*
Tracy Batchelor, MD *Boston, MA*
Jonathan J. Beitler, MD, MBA *Atlanta, GA*
Jacques Belghiti, MD *Clichy, France*
Adam C. Berger, MD *Philadelphia, PA*
Helga Bernhard, MD *Darmstadt, Germany*
Jacques Bernier, MD, PhD *Genolier, Switzerland*
Donald A. Berry, MD, PhD *Houston, TX*
Joan Bladé, MD *Barcelona, Spain*
Susan M. Blaney, MD *Houston, TX*
Douglas Blayney, MD *Ann Arbor, MI*
Ivan M. Borrello, MD *Baltimore, MD*
Jeffrey D. Bradley, MD *St Louis, MO*
Julie R. Brahmer, MD, MSc *Baltimore, MD*
Vivien Bramwell, MBBS, PhD *Calgary, Canada*
Bruce Brockstein, MD *Evanston, IL*
Alan K. Burnett, MD *Cardiff, United Kingdom*
Howard A. Burris, MD *Nashville, TN*

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

Myron S. Czuczman, MD *Buffalo, NY*

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

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

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

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

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

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

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

Brad Kahl, MD *Madison, WI*
Katherine L. Kahn, MD *Los Angeles, CA*
Amin I. Kassis, PhD *Boston, MA*
Noah D. Kauff, MD *New York, NY*
Howard L. Kaufman, MD *New York, NY*
Nancy L. Keating, MD, MPH *Boston, MA*
William Kevin Kelly, DO *New York, NY*
Kemp H. Kernstine, MD, PhD *Los Angeles, CA*
Seema A. Khan, MD *Chicago, IL*
H. Jean Khoury, MD *Atlanta, GA*
Deepak Khuntia, MD *Madison, WI*
Jae Weon Kim, MD *Seoul, Republic of Korea*
Christopher King, PhD *Stanford, CA*
John M. Kirkwood, MD *Pittsburgh, PA*
Keith L. Knutson, PhD *Rochester, MN*
Andre 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. Orłowski, MD, PhD *Houston, TX*
David M. Ota, MD *Durham, NC*

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

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

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

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

Повышение эффективности лечения рака прямой кишки: радиосенсибилизирующие средства или увеличение дозы облучения?

Joel E. Tepper, Andrew Z. Wang, Department of Radiation Oncology, University of North Carolina/Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

См. также статью на с. 174

В последние 20 лет одним из основных направлений исследований в области лучевой терапии служит разработка методов, позволяющих повысить ее эффективность. Внимание исследователей сосредоточено главным образом на одновременном применении лучевой терапии и препаратов, увеличивающих радиочувствительность опухоли. Это позволяет расширить терапевтический диапазон облучения. В настоящее время химиолучевая терапия рекомендована в качестве стандартного лечения многих видов злокачественных новообразований, в т. ч. рака прямой кишки, шейки матки, пищевода, желудка, головы и шеи, легкого.¹

Особенно широкое применение радиосенсибилизирующие средства находят при раке прямой кишки, т. к. комбинированное лечение сопровождается высокой частотой рецидивов в малом тазу. Иссечение параректальной клетчатки в сочетании с облучением и применение фторпиримидинов в качестве радиосенсибилизирующих средств позволяют улучшить результаты лечения, однако у больных с местнораспространенным раком прямой кишки частота местных рецидивов остается высокой.

Такие рецидивы обычно сопровождаются выраженными клиническими проявлениями и существенно снижают качество жизни. Существует надежда, что, подобно лечению рака анального канала, повышение эффективности предоперационной лучевой терапии позволит устранить необходимость в брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки и наложении постоянной колостомы.

Снизить частоту местных рецидивов после лучевой терапии можно двумя основными способами: увеличивая дозу облучения или используя более эффективные радиосенсибилизирующие средства. Иногда увеличить дозу удается путем более точного ее подведения к мишени (т. е. путем совершенствования методики облучения). Подобный подход эффективен в тех случаях, когда мишенью служит макроскопическая опухоль. В случае же неoadьювантной терапии рака прямой кишки мишенью является не видимая опухоль, а микроскопические отсевы, невидимые во время операции. Именно они служат причиной местных рецидивов, сопровождающихся болью и другими симптомами. Кроме того, повышению дозы облучения при раке прямой кишки препятствует необходимость сохранить функцию сфинктеров заднего прохода, а также предупредить повреждение тонкой кишки и мочевого пузыря.

Другой способ, гораздо более привлекательный, — применение радиосенсибилизирующих средств. Препарат, избирательно увеличивающий радиочувствительность опухоли, позволяет усилить биологический эффект облучения в отношении опухоли без повреждения здоровых тканей

и повышения частоты осложнений. Для поиска и разработки таких препаратов был проведен ряд исследований, в которых особое внимание уделялось препаратам, эффективным при метастазах. Изучались классические цитостатики и таргетные препараты. В ходе испытаний III фазы свою эффективность доказали лишь фторпиримидины (в частности, фторурацил), однако перспективные результаты получены и для некоторых других препаратов.²

Фторурацил используется в качестве радиосенсибилизирующего средства при многих злокачественных новообразованиях уже в течение 40 лет. Особо широко препарат применяют при радикальном лечении опухолей ЖКТ различной локализации — от рака пищевода до рака анального канала. Другой эффективный препарат — цисплатин. При сочетании цисплатина и лучевой терапии снижается частота рецидивов и повышается выживаемость при злокачественных новообразованиях ЖКТ, в частности при раке пищевода, а также при опухолях другой локализации (злокачественные опухоли головы и шеи, рак шейки матки). В перспективе может появиться и ряд других радиосенсибилизирующих средств, о чем свидетельствует эффективность цетуксимаба при злокачественных опухолях головы и шеи или темозоломида при глиомах. При раке прямой кишки многообещающие результаты получены в ходе исследований II фазы, посвященных комбинированной радиосенсибилизирующей терапии бевацизумабом и фторурацилом.² На фоне всех этих впечатляющих результатов продолжается интенсивный поиск новых препаратов (как цитостатиков, так и таргетных), пригодных для клинического применения в качестве радиосенсибилизирующих средств.

При поиске радиосенсибилизирующих средств не только используют хорошо известные лекарственные средства, но и разрабатывают новые препараты и лекарственные формы. Так, на важное место в противоопухолевой терапии претендует новая лекарственная форма — наносферы. Одни препараты проходят доклинические испытания, другие — изучаются в клинических исследованиях, третьи уже одобрены FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Одобренные FDA наночастицы (например, альбумин-связанный паклитаксел) доказали свою высокую эффективность и низкую токсичность.³ Наночастицы обладают двумя крайне важными для радиосенсибилизирующих препаратов свойствами: благодаря своей макромолекулярной природе они накапливаются преимущественно в опухоли из-за повышенной проницаемости ее капилляров и в меньшей степени, чем обычные препараты, влияют на здоровые ткани.

Оксалиплатин — перспективное радиосенсибилизирующее средство в терапии рака прямой кишки. Доказано, что он эффективен при диссеминированном колоректальном раке. Оксалиплатин широко применяется в качестве адъювантной химиотерапии. Доклинические исследования подтвердили, что препарат повышает радиочувствительность опухоли. Сейчас препарат проходит начальную фазу клинических испытаний.^{4,5} Исследование Gerard et al. (Prodige 2-ACCORD 12/0405),⁶ опубликованное в текущем номере «*Journal of Clinical Oncology*», продемонстрировало статистически незначимое увеличение частоты патоморфологической полной регрессии в экспериментальной группе (относительный риск 0,72). В исследовании Aschele et al.⁷ также не выявлено пользы от добавления оксалиплатина в схему неoadъювантной терапии рака прямой кишки. Дополнительные сведения об эффективности препарата в рамках неoadъювантной терапии рака прямой кишки будут получены в ходе Национальной программы по адъювантной терапии рака молочной железы и толстой кишки (NSABP R-04).

Почему же в указанных выше исследованиях не удалось получить убедительные доказательства клинической эффективности оксалиплатина в качестве радиосенсибилизирующего средства? Причинами могут быть низкая статистическая мощность исследования (малое число больных), недостаточная доза или неправильно выбранные сроки введения препарата и проведения облучения, неподходящие критерии оценки эффективности. С другой стороны, не исключено, что оксалиплатин действительно неэффективен в качестве радиосенсибилизирующего средства или же частота полной патоморфологической регрессии не подходит для косвенной оценки эффективности терапии (частоты местных рецидивов), хотя широко применяется с этой целью. Как бы то ни было, несмотря на отрицательный результат исследования Gerard et al.,⁶ авторы отмечают статистически незначимую тенденцию к повышению частоты полной патоморфологической регрессии на фоне терапии оксалиплатином. Анализ данных в подгруппах выявил больных, которым такое лечение может принести пользу. К сожалению, дизайн исследования был таков, что можно было продемонстрировать лишь значительные различия между группами. Полученные данные пока не позволяют однозначно определить, скажутся ли выявленные различия на отдаленных результатах лечения.

Интерпретацию результатов Gerard et al.⁶ затрудняет и тот факт, что в экспериментальной группе не только добавляли оксалиплатин, но и увеличивали дозу облучения. Это увеличение было небольшим, но вполне могло повлиять на результаты лечения. Таким образом, даже если бы исследователям удалось выявить преимущество экспериментальной терапии, определить, чем оно обусловлено — добавлением оксалиплатина или увеличением дозы облучения, было бы затруднительно. Gerard et al.⁶ предположили, что статистически незначимое повышение частоты ремиссии в экспериментальной группе вызвано увеличением дозы облучения, но доказать это невозможно, т. к. нельзя разделить эффект от химиотерапии и от увеличения дозы: и тот, и другой компонент лечения были изменены по сравнению с контрольной группой. В любом случае важнее понять, можно ли использовать данные исследования Gerard et al.⁶ для того, чтобы улучшить результаты лечения рака прямой кишки.

Gerard et al.⁶ предположили, что при раке прямой кишки может оказаться эффективным повышение дозы облучения. Стандартная адъювантная лучевая терапия предусматривает охват всего позадипрямокишечного и околопрямокишечного пространства, однако вероятность рецидива наиболее высока в непосредственной близости от первичной опухоли. Высококачественные методы визуализации (например, МРТ с фазированной решеткой) могут дать возможность дополнительно облучать области, в которых наиболее высок риск рецидива, сводя к минимуму повреждение тонкой кишки, мочевого пузыря и сфинктера заднего прохода. Важно понимать, что дополнительное облучение первичной опухоли вряд ли целесообразно, если в дальнейшем планируется хирургическое вмешательство, в ходе которого она будет удалена. Техническая реализация данного метода и его возможное влияние на результаты лечения пока неясны.

Местные рецидивы остаются важной проблемой в лечении рака прямой кишки, и улучшение результатов лечения — насущная необходимость. Наиболее привлекательным подходом выглядит применение радиосенсибилизирующих средств, однако фторурацил остается единственным препаратом, доказавшим свою эффективность за последние 40 лет. Надеждам на эффективность оксалиплатина, возможно, не суждено сбыться. Поиск новых радиосенсибилизирующих средств для лечения рака прямой кишки остается желанной целью, несмотря на неудачи на этом пути. Возможно, успеха следует ожидать от разработки таргетных препаратов и новых лекарственных форм (таких как наночастицы) для уже известных препаратов. Планируя новые исследования, мы должны быть уверены в их научном обосновании, а наши ожидания должны быть реалистичными.

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:** Joel E. Tepper, Varian Corp (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Нет **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Joel E. Tepper, Andrew Z. Wang
Административная поддержка: Joel E. Tepper
Подготовка рукописи: Joel E. Tepper, Andrew Z. Wang
Окончательное одобрение рукописи: Joel E. Tepper, Andrew Z. Wang

ЛИТЕРАТУРА

1. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE: The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 4:86-100, 2007
2. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al: Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: A multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 27:3020-3026, 2009
3. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7794-7803, 2005
4. Blackstock AW, Hess S, Chaney S, et al: Oxaliplatin: In vitro evidence of its radiation sensitizing activity—Preclinical observations relevant to clinical trials. *Int J Rad Oncol Bio Physics* 45:253-254, 1999
5. Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 24:2557-2562, 2006
6. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase II trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 28:1638-1644, 2010
7. Aschele CP, Cordio S, Rosati G, et al: Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:170s, 2009 (suppl; abstr CRA4008)

DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9787; до выхода из печати опубликовано 1 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.



Сравнение двух схем неoadъювантной химиолучевой терапии для лечения местнораспространенного рака прямой кишки: результаты исследования III фазы ACCORD 12/0405-Prodige 2

Jean-Pierre Gerard, David Azria, Sophie Gourgou-Bourgade, Isabelle Martel-Laffay, Christophe Hennequin, Pierre-Luc Etienne, Veronique Vendrely, Eric Francois, Guy de La Roche, Olivier Bouche, Xavier Mirabel, Bernard Denis, Laurent Mineur, Jean-Francois Berdah, Marc Andre Mahe, Yves Becouarn, Olivier Dupuis, Gerard Lledo, Christine Montoto-Grillot, Thierry Conroy

См. также статью на с.171

РЕФЕРАТ

Цель

Неoadъювантная химиолучевая терапия считается стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки (T3–T4M0). Мы сравнивали неoadъювантную лучевую терапию в сочетании с капецитабином и высокодозную лучевую терапию в сочетании с капецитабином и оксалиплатином.

Характеристика больных и методы исследования

Больным случайным образом назначали одну из схем лечения, которую они должны были получать в течение 5 нед.: лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 45 Гр, разделенной на 25 фракций, в сочетании с капецитабином по 800 мг/м² 2 раза в сутки 5 дней в неделю (Сар 45) или лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50 Гр, разделенной на 25 фракций, в сочетании с капецитабином по 800 мг/м² 2 раза в сутки 5 дней в неделю и оксалиплатином 50 мг/м² 1 раз в неделю (Сарох 50). В качестве основного показателя рассматривалась полная патоморфологическая регрессия (урCR).

Результаты

598 больным случайным образом назначали схему Сар 45 ($n = 299$) или Сарох 50 ($n = 299$). Побочные эффекты III–IV степени в предоперационный период были более выражены в группе Сарох 50 (25 vs 11 %; $p < 0,001$). В обеих группах операция была выполнена у 98 % больных. Различий между группами по частоте радикальных операций с сохранением сфинктера заднего прохода (75 %) и смертности в послеоперационный период к 60-му дню (0,3 %) не было. Частота урCR при Сар 45 составила 13,9 %, а при Сарох 50 — 19,2 % ($p = 0,09$). Если учитывались случаи как с отсутствием опухолевых клеток в краях резекции, так и с единичными опухолевыми клетками, частота ответа составляла 28,9 % в группе Сар 45 и 39,4 % в группе Сарох 50 ($p = 0,008$). Частота выявления опухолевых клеток в краях резекции (от 0 до 2 мм) была 19,3 % при Сар 45 и 9,9 % при Сарох 50 ($p = 0,02$).

Заключение

Эффективность оксалиплатина в ходе исследования не подтвердилась, и его не следует применять одновременно с лучевой терапией. Схема Сар 50 (лучевая терапия до СОД 50 Гр в сочетании с капецитабином) требует дальнейшего изучения для лечения местнораспространенного рака прямой кишки T3–T4.

J Clin Oncol 28:1638-1644. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью остается краеугольным камнем лечения поздних стадий местнораспространенного рака прямой кишки (T3–T4M0).¹ Предоперационная лучевая терапия снижает частоту рецидивов.² Исследования 22921³ и 9203,⁴ выполненные European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) и Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) соответственно, показали, что сочетание лучевой терапии с фторурацилом значительно повышало процент больных с полной патоморфологической регрессией (урCR) и отсутствием местных рецидивов. The German Rectal Cancer Study Group⁵ приняла предоперационную химиолучевую терапию в качестве стандарта лече-

ния при большинстве аденокарцином прямой кишки T3–T4.

Целью настоящего исследования было определить, можно ли улучшить результат исследования FFCD 9203,⁴ при котором на фоне неoadъювантной химиолучевой терапии урCR наступила в 11,4 % случаев. Исследования II фазы показали возможность сочетания фторурацила или капецитабина и оксалиплатина с лучевой терапией в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр, подводимой в течение 5 или 6 нед.^{6,7} Исследования рака толстой кишки выявили равную противоопухолевую активность вводимого внутривенно фторурацила и принимаемого внутрь капецитабина.⁸ Поэтому в данном рандомизированном исследовании сравнивались схемы неoadъювантной терапии, сочетающие лучевую терапию в СОД 45 Гр и капецитабин либо лу-

Centre Antoine-Lacassagne; Universite Nice Sofia Antipolis, Nice; Centre Val d'Aurelle, Montpellier; Centre Leon Berard; Hopital prive Jean Mermoz, Lyon; Hopital St Louis; Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Paris; Clinique Armoricaine de Radiologie, St Brieuc; Hopital Saint Andre, Bordeaux; Institut de Cancerologie de La Loire, St Priest en Jarez; Centre Hospitalier Universitaire Robert Debre, Reims; Centre Oscar Lambret, Lille; Hopital Pasteur, Colmar; Institut Ste Catherine, Avignon; Clinique Ste Marguerite, Hyeres; Centre Rene Gauducheau, Nantes St Herblain; Institut Bergonie, Bordeaux; Clinique Victor Hugo, Le Mans; and Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-Les-Nancy, France.

Получено 3 сентября 2009 г.; одобрено 3 декабря 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 1 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Частично поддержано Roche и Sanofi-Aventis грантом на French National Program of Research Programmes hospitaliers de recherche clinique. Исследование проведено при поддержке и одобрении Institut National du Cancer.

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 Jean-Pierre Gerard, MD, Centre Antoine Lacassagne, 33 Avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France; e-mail: jeanpierre.gerard@cal.nice.fnclcc.fr.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2810-1638/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8376

чевую терапию в СОД 50 Гр и капецитабин + оксалиплатин у больных раком прямой кишки Т3–Т4М0. Исследование началось в 2005 г. в рамках сотрудничества в области исследований опухолей ЖКТ (Prodige) между FFCD и FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer).

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

В исследование включались больные с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы прямой кишки, доступной пальцевому ректальному исследованию; опухоль должна была иметь размер Т3 или Т4, в последнем случае новообразование должно было быть операбельным (предполагалось выполнить R0- или R1-циторедуктивную операцию). Остальные критерии включали: отсутствие отдаленных метастазов, возраст не старше 80 лет, показатель общего состояния по шкале ВОЗ 0 или 1 балл. Также включались больные с опухолью Т2, расположенной в верхнем и нижнем отделах прямой кишки. Каждый пациент должен был подписать информированное согласие. Протокол исследования был утвержден национальным этическим комитетом.

Обследование

Перед рандомизацией больным проводили пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопию и колоноскопию. Размер первичной опухоли и состояние лимфоузлов оценивали при эндоректальном УЗИ и/или МРТ. Учитывалась наибольшая стадия из диагностированных. Распространение опухоли в параректальную клетчатку оценивалось в миллиметрах при МРТ. Отдаленные метастазы выявлялись при КТ головы, грудной клетки и живота. Выполняли общий анализ крови, определяли биохимические показатели функции печени, уровень креатинина и раково-эмбрионального антигена. К участию в исследовании допускали пациентов, показатели которых не препятствовали проведению химиолучевой терапии и соответствовали критериям включения.

Рандомизация и лечение

Больных, соответствующих критериям отбора, рандомизировали в группу Сар 45 (лучевая терапия в СОД 45 Гр в сочетании с капецитабином) или Сарох 50 (лучевая терапия в СОД 50 Гр в сочетании с капецитабином и оксалиплатином). Рандомизация проводилась централизованно в главном офисе FNCLCC. Проводилась стратификация по медицинскому учреждению, возрасту, стадии (сТ2, сТ3, сТ4) и расстоянию от опухоли до края заднего прохода (≤ 6 vs > 6 см).

Лучевая терапия проводилась до СОД 45 или 50 Гр (энергия фотонов не менее 8 МэВ), разделенной на 25 фракций по 1,8 или 2 Гр соответственно, 5 раз в неделю в течение 5 нед. Облучение малого таза проводилось с 3 или 4 задних полей с включением параректальных лимфоузлов, но исключая наружные и общие подвздошные лимфоузлы. В группе Сарох 50 облучаемый объем был ограничен первичной опухолью с уменьшением поля при достижении СОД 44 Гр. О методах облучения и терапевтическом объеме сообщалось ранее.⁴ При дозе, рассчитанной с помощью линейно-квадратичного уравнения, в котором отношение α/β для опухоли равно 4 Гр, СОД 45 Гр/25 фракций за 5 нед. была эквивалентна 43,5 Гр, а СОД 50 Гр/25 фракций за 5 нед. — 50 Гр с разовой дозой 2 Гр (при СОД 50 Гр биологический эффект увеличился на 15 %).^{9,10} Централизованная проверка планируемого лечения проводилась на основе оценки случайно отобранных 60 больных. С первого дня лучевой терапии и в течение 5 нед. ее проведения больные обеих групп принимали капецитабин внутрь по 800 мг/м² 2 раза в сутки. В группе Сарох 50 больным также делали в/в инъекции оксалиплатина в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю (всего 5 инъекций). Перед началом лечения всех пациентов осматривал хирург. Предполагаемый вид операции на этом этапе не документировался. Операция планировалась через 6 нед. после окончания неoadъювантной химиолучевой терапии. Иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью выполнялось обычным методом. Выбор между брюшно-промежностной экстирпацией и передней резекцией делал хирург. Другие виды вмешательств (операция Хартманна, иссечение опухоли чрессфинктерным доступом или брюшно-анальная резекция) осуществлялись также по усмотрению хирурга.

Специальных рекомендаций по адъювантной химиотерапии не было, каждое учреждение самостоятельно выбирало схему лечения.

Но сделать это было необходимо в начале исследования и придерживаться выбранной схемы до его окончания.

Патоморфологическое исследование

Хирург должен был отправить удаленный участок кишки для патоморфологического исследования, не вскрывая ее. Края препарата маркировались красителем, затем материал фиксировался в течение 48 ч. Далее получали поперечные срезы кишки по методу Квирка.¹¹ Расстояние от края опухоли или пораженного лимфоузла до линии резекции измерялось точно в миллиметрах.¹² Резекция считалась неоптимальной (R1), если опухолевые клетки при гистологическом исследовании выявлялись на расстоянии не более 1 мм от краев резекции. Ответ опухоли оценивался по шкале Дворака с изменениями: 0 — незначительная регрессия новообразования или ее отсутствие; 1 — частичная регрессия; 2 — выраженная регрессия с единичными опухолевыми клетками; 3 — полная регрессия (урCR), опухолевые клетки не определяются.^{13,14} Если опухоль была ограничена слизистой оболочкой, то при отсутствии опухолевых клеток в слизи (и в остальной части резецированной кишки) случай тоже относили к урCR.

Наблюдение

При проведении неoadъювантной терапии больных обследовали каждую неделю, после операции — через 3 мес., затем каждые 6 мес. в течение 5 лет. Ранние побочные эффекты (возникшие до операции), осложнения операции, а также поздние побочные эффекты оценивались согласно общим критериям токсичности Национального института рака США, версия 3.0.

Статистический анализ

При анализе учитывали данные по всем пациентам (в т. ч. досрочно выбывшим), прошедшим рандомизацию. В качестве основного оцениваемого показателя была выбрана частота урCR. Предполагалось ее увеличение с 11 % в группе Сар 45 до 20 % в группе Сарох 50. Для подтверждения этой гипотезы со значениями $\alpha = 0,05$ (двусторонний критерий) и $\beta = 0,15$ требовалось рандомизировать 590 больных. В качестве дополнительных показателей рассматривались состояние краев резекции, сохранение сфинктеров заднего прохода, отсутствие рецидивов и безрецидивная выживаемость.

При сравнении двух групп для оценки качественных переменных применялся критерий Пирсона, а количественных — критерий Краскала—Уоллиса. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Медиану выживаемости оценивали по методу Каплана—Мейера.

Организация исследования

Исследование, сбор, управление и анализ данных проводились FNCLCC при поддержке сотрудников FFCD. Статья написана исследователями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с ноября 2005 г. по июль 2008 г. рандомизировано 598 больных из 56 медицинских учреждений (рис. 1). 14 пациентов были исключены из-за нарушений протокола исследования (отзыв информированного согласия, $n = 9$; отдаленные метастазы, $n = 3$; выбыли из-под наблюдения, $n = 1$; злокачественное новообразование в анамнезе, $n = 1$). Выполнен анализ лечения 584 больных, соответствующих протоколу исследования (Сар 45, $n = 293$; Сарох 50, $n = 291$). При проведении анализа (март 2009 г.) медиана продолжительности наблюдения составляла 12 мес. (диапазон 1–40 мес.).

Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам. Из 290 больных, стадию опухоли которых определяли при МРТ, расстояние от опухоли до края резекции составляло менее 5 мм почти у 20 % (табл. 1).

Соблюдение протокола и ранние побочные эффекты

Лучевая терапия в запланированных дозах проведена 100 % больных в группе Сар 45 и 87 % пациентов в группе

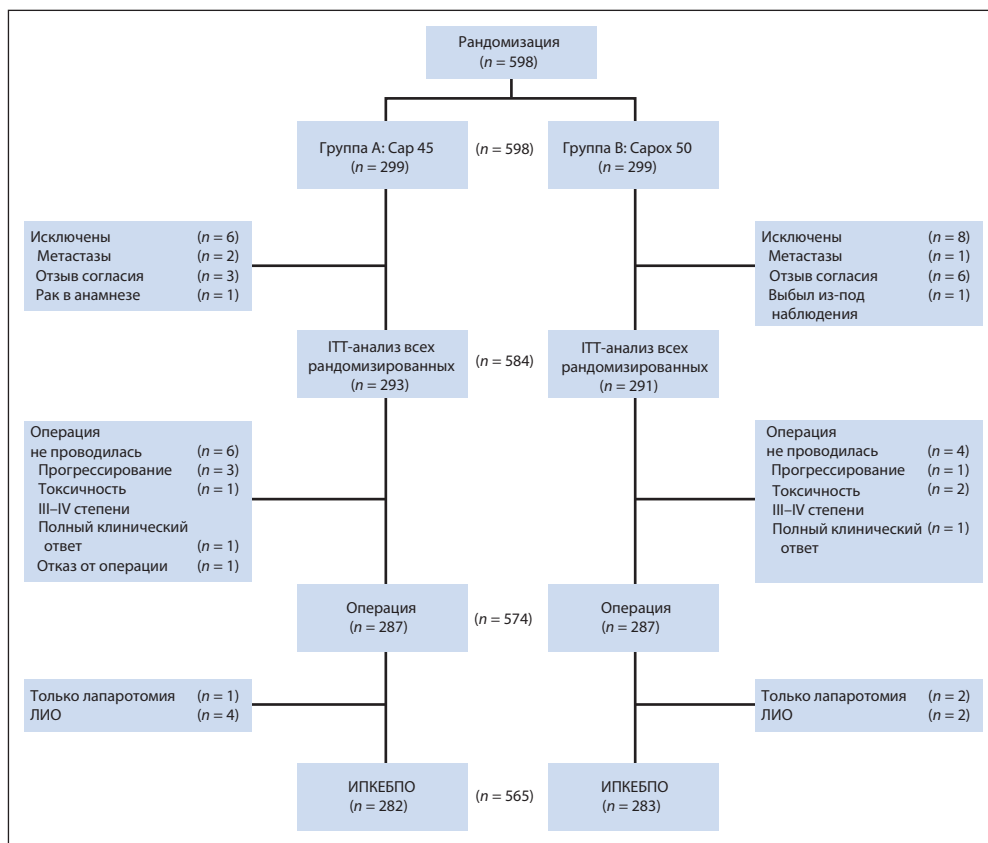


Рис. 1. Диаграмма CONSORT для исследования ACCORD 12/0405 Prodigе 2. Сар 45: 5 нед. лучевой терапии в дозе 45 Гр/25 фракций в сочетании с капецитабином по 800 мг/м² 2 раза в сутки 5 дней в неделю. Сар 45 + Оксалиплатин: лучевая терапия 50 Гр/25 фракций в сочетании с капецитабином по 800 мг/м² 2 раза в сутки 5 дней в неделю и оксалиплатин 50 мг/м² 1 раз в неделю. ИПКЕБПО — иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью; ЛИО — локальное иссечение опухоли

Таблица 1. Исходная характеристика больных, включенных в исследование (n = 584)

Показатель	Сар 45 (n = 293)		Сар 45 + Оксалиплатин (n = 291)		p
	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста, годы	63		61		0,016
Диапазон	34–80		25–80		
Пол (мужчины/женщины)	1,87		2,06		0,56
Показатель общего состояния по шкале ВОЗ, баллы					0,75
0	229	83,9	229	81,5	
1	43	15,8	51	18,1	
2	1	0,4	1	0,4	
Нет данных	20		10		
Расстояние от опухоли до заднего прохода, см					0,10
0–6	204	69,6	184	63,2	
> 6	89	30,4	107	36,8	
Опухоль ^a					0,94
T2	23	7,9	21	7,2	
T3	255	87,0	254	87,3	
T4	15	5,1	16	6,5	
Регионарные лимфоузлы ^a					0,53
N0	85	29,3	78	27,0	
N1–2	205	70,7	211	73,0	
Нет данных	3		2		
Расстояние от опухоли до края резекции по данным МРТ, мм					0,97
≥ 5	111	80,4	122	80,3	
< 5	27	19,6	30	19,7	
Не определено/МРТ не проводилась	155		139		
Гистологический тип опухоли					0,60
Аденокарцинома	293		291		
Высокодифференцированная	114	45,2	124	48,1	
Умеренно дифференцированная	129	51,2	120	46,5	
Недифференцированная	8	3,2	13	5,0	
Муцинозная аденокарцинома	1	0,4	1	0,4	
Нет данных	41		33		

^a Стадию определяли по результатам всех проведенных исследований — физического, инструментальных и лучевых (например, эндоректальное УЗИ, МРТ, ректороманоскопия, пальцевое ректальное исследование). Учитывалась наибольшая стадия.

Таблица 2. Непосредственные побочные эффекты

Степень	Сар 45 (n = 293)		Сарох 50 (n = 291)		p
	абс.	%	абс.	%	
III–IV					
Любые	32	10,9	74	25,4	< 0,001
Диарея	9	3,2	36	12,6	< 0,001
Гематологическая токсичность	11	3,7	14	4,8	0,53
III					
Утомляемость	2	0,8	13	5,1	0,004
Лучевой дерматит	1	0,4	3	1,4	0,25
Периферическая нейропатия	0		2	0,8	0,18
II					
Периферическая нейропатия	1	0,4	13	5,1	0,002
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	2	0,8	0		0,50

Сарох 50; в последней только у 6 больных СОД была менее 44 Гр. В группе Сар 45 полностью отменили химиотерапию 2,8 % больных, а в группе Сарох 50 — 8,8 %. Изменения в схему химиотерапии были внесены у 50 % больных в группе Сар 45 и у 59 % — в группе Сарох 50.

В группе Сар 45 побочные эффекты III–IV степени наблюдались у 10,9 vs 25,4 % больных в группе Сарох 50 ($p < 0,001$); такое повышение частоты побочных эффектов III–IV степени было обусловлено главным образом диареей (3,2 vs 12,6 %). Частые непосредственные побочные эффекты химиолучевой терапии представлены в табл. 2.

Операция была выполнена в среднем через 42 дня в обеих группах. Хирургическому лечению подверглось 98 % больных ($n = 287$) в группе Сар 45 и 98,6 % ($n = 287$) — в группе Сарох 50.

Виды операций и осложнения

10 пациентам операция не проводилась (отказ от операции, $n = 6$; полная клиническая регрессия и наблюдение, $n = 2$; ухудшение состояния, $n = 2$). Из 574 больных, перенесших операцию, 3 была выполнена только лапаротомия и 6 — брюшно-анальная резекция. Из остальных 565 больных брюшно-промежностная экстирпация или операция Хартманна выполнены 71 (24,8 %) пациенту из группы Сар 45 и 65 (22,8 %) — из группы Сарох 50. К концу госпитализации разница в количестве больных с постоянными стомами между группами отсутствовала (25,4 vs 24,6 % соответственно). Также не было значительных различий в осложнениях, потребовавших хирургического и медикаментозного лечения (табл. 3). Не было значимой разницы и в 60-дневной послеоперационной летальности (0,3 % в обеих группах). В ходе операции отдаленные метастазы в малом тазу и брюшной полости обнаружены у 4,2 % больных в группе Сар 45 и у 2,8 % — в группе Сарох 50.

Патоморфологическая характеристика

Подробная патоморфологическая характеристика представлена в табл. 4. Среди 565 из 584 пригодных для оценки больных, которым выполнено иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью, частота урCR составила 13,9 % в группе Сар 45 и 19,2 % в группе Сарох 50 ($p = 0,09$). Если объединить патоморфологические регрессии степени 3 (урCR) и 2 (единичные опухолевые клетки), их частота составит 28,9 % в группе Сар 45 и 39,4 % в группе Сарох 50 ($p = 0,008$). Прослеживалась тенденция к уменьшению частоты урТ4 в пользу группы Сарох 50 (4,2 vs 1,8 %; $p = 0,087$). Значимой разницы в частоте урCR в зависимости от метастазов в регионарные лимфоузлы (N1–N2) не наблюдалось.

Исследование краев резекции проведено у 292 пациентов; согласно его результатам, R1-резекция (≤ 1 мм от опухоли до края резекции; неоптимальная циторедуктивная операция) выполнена у 19 (12,7 %) больных в группе Сар 45 и у 11 (7,7 %; $p = 0,17$) — в группе Сарох 50. Предварительный анализ, для которого расстояние от внешнего края опухоли (или пораженного лимфоузла) до окрашенного участка кишки колебалось от 0 до 2 мм, показал, что опухолевые клетки имеются у 29 (19,3 %) больных в группе Сар 45 и у 14 (9,9 %; $p = 0,022$) — в группе Сарох 50. При анализе подгрупп частота урCR в группе Сарох 50 составила 47 % для опухолей Т2, 18 % — для Т3 и 13 % — для Т4. В этой группе при реально подведенной СОД 50 Гр (278 больных) урCR наблюдалась в 20,2 % случаев. В группе Сар 45 частота урCR составила 33 % для опухолей Т2, 13 % — для Т3 и 7 % — для Т4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью ACCORD 12/0405 Prodigе 2 было улучшить показатели предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с исследованием FFCD 9203.⁴ Предполагалось достичь двух основных результатов. Во-первых, быстро оценить нулевую гипотезу. От начала FFCD 9203 (1992 г.) до публикации окончательных результатов (2006 г.) прошло 14 лет, поэтому основным оцениваемым показателем была выбрана урCR. Во-вторых, определить схему лечения с приемлемой токсичностью и хорошими результатами. Для этого схема, применявшаяся в FFCD 9203, была изменена путем увеличения дозы облучения⁹ и добавления оксалиплатина.^{6,7}

Представленные данные свидетельствуют, что лучевая терапия (50 Гр) в сочетании с капецитабином и оксалиплатином повышает частоту полной или почти полной патоморфологической регрессии — отсутствия опухолевых клеток в резецированном участке кишки и по краям резекции. Она также значительно увеличивает частоту ранних побочных эффектов III–IV степени (25,4 %), но не ухудшает ни операбельность опухоли, ни частоту хирургических осложнений. 60-дневная послеоперационная летальность была очень низкой (0,3 %). Частота операций с сохранением сфинктера заднего прохода не изменилась (75 %).

Настоящее исследование имело явные ограничения. Из-за короткого времени наблюдения нет данных о таких клинических показателях, как прогрессирование, выживаемость, поздние осложнения. Анализ этих показателей будет представлен в ближайшем будущем. Исследование не имело достаточной статистической мощности, чтобы обнаружить различия по основному оцениваемому показателю, возможно потому, что ожидаемая частота урCR в контрольной группе была выбрана слишком низкой — 11 %. В исследовании

Таблица 3. Виды операций и их осложнения (n = 574)

Показатель	Cap 45		Capox 50		p
	абс.	%	абс.	%	
Больные, включенные в группу	293		291		
Лечебные операции	287	98,0	287	98,6	
Только лапаротомия	1	0,3	2	0,7	
Тип операции					
Брюшно-промежностная экстирпация	67	23,4	61	21,4	
Операция Хартманна	4	1,4	4	1,4	
Передняя резекция	195	67,9	205	71,9	
Резекция чрессфинктерным доступом	17	5,9	13	4,6	
Брюшно-анальная резекция	4	1,0	2	0,7	
Макроскопическая остаточная опухоль (R2) ^a	3	1,1	4	1,4	
Наложение постоянной стомы	73	25,4	70	24,6	0,8
Потеря крови, мл	200		200		
Диапазон	0–3500		0–3500		
Метастазы, выявленные в ходе операции					
Органы брюшной полости и таза	12	4,2	8	2,8	0,4
Печень	10	3,5	6	2,1	0,3
Осложнения, потребовавшие хирургического лечения	37	12,9	36	12,5	0,9
Вид осложнения					
Кровотечение	3	8,1	6	16,7	
Инфекции малого таза	11	29,7	14	38,9	
Свищи	7	18,9	6	16,7	
Окклюзия	6	16,2	4	11,1	
Патология мочевых путей	1	2,7	0	0,0	
Другое	9	24,3	6	16,7	
Послеоперационные осложнения, потребовавшие медикаментозного лечения	59	20,9	52	18,1	
Вид осложнения					
Инфекции	11	18,6	16	30,8	
Патология мочевых путей	15	25,4	12	23,1	
Окклюзия	5	8,5	6	11,5	
Патология легких	8	13,6	2	3,9	
Свищи	5	8,5	4	7,7	
Сердечно-сосудистая патология	3	5,1	5	9,6	
Кровотечение	4	6,8	2	3,9	
Тромбофлебит	1	1,7	1	1,7	
Инфаркт миокарда	0	0,0	0	0,0	
Другое	7	11,9	4	7,7	
Медиана госпитализации, дни	15		15		
60-дневная послеоперационная летальность	1	0,3	1	0,3	

^aБез учета больных, которым не выполнялась операция или была проведена только лапаротомия.

FFCD 9203⁴ частота урCR в период с 1999 по 2003 г. достигла 13 %. Кроме того, в контрольной группе были изменены два параметра терапии, что осложняло интерпретацию результатов. Нельзя полностью полагаться на основной оцениваемый показатель (урCR), поскольку он косвенный.¹⁵ С другой стороны, это исследование отражает повседневную практику лечения рака прямой кишки во Франции, поскольку выполнялось в 56 медицинских учреждениях в течение короткого периода времени, что предупреждает систематическую ошибку, связанную с изменением критериев включения.

Это первое крупное исследование III фазы, продемонстрировавшее урCR почти у 20 % больных со стадией T2–T4 рака прямой кишки. В другом недавнем исследовании III фазы, касавшемся неoadьювантной химиолучевой терапии, частота урCR колебалась от 11 до 16 %.^{3–5,16} Показано прогностическое значение исследования краев R0-резекции (> 1 мм) для оценки риска местного рецидива и оценки выживаемости.^{1,2,12,17} Облучение в СОД 50 Гр в сочетании с капецитабином и оксалиплатином позволило выполнить оптимальную циторедуктивную операцию (R0) у 92 % больных, что служит одним из самых высоких показателей в рандомизированных исследованиях. Следует отметить: когда отрицательным результатом считалось отсутствие опухолевых клеток на расстоянии от 0 до 2 мм (а не 1 мм) от окрашенной

внешней границы резекции,¹² при схеме Capox 50 наблюдалось значительное повышение процента отрицательных результатов — 90 vs 81 % в контрольной группе. Возможно, в последующие годы эти различия скажутся на безрецидивной выживаемости. Согласно результатам голландского исследования,¹² просмотр препарата на 2 мм вглубь от края резекции позволяет лучше всего предсказать риск рецидива, превосходя в этом отношении урCR.

Объяснить тенденцию к увеличению частоты патоморфологического ответа и отрицательного результата исследования краев резекции при лучевой терапии (50 Гр) в сочетании с капецитабином и оксалиплатином затруднительно, поскольку в группе Capox 50 изменена и доза облучения, и схема химиотерапии. Тем не менее результаты недавнего исследования Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR),¹⁶ включающего 747 больных раком прямой кишки T3–T4M0, сходны с таковыми ACCORD 12/0405 Prodigе 2. В первом исследовании сравнивалась неoadьювантная лучевая терапия в СОД 50,4 Гр фракциями по 1,8 Гр в сочетании с непрерывными инфузиями фторурацила с добавлением оксалиплатина (60 мг/м²) 1 раз в неделю. Исследование показало сходное статистически значимое повышение частоты побочных эффектов III–IV степени при лечении оксалиплатином (24 %), как и в ACCORD 12/0405 Prodigе 2, но показатель урCR был другим (16 %). Эти результаты позволяют пред-

Таблица 4. Патоморфологическая характеристика операционного материала (n = 565)

Показатель	Сар 45		Сарох 50		p
	абс.	%	абс.	%	
Иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью	282		283		
R2-резекция	3	1,1	4	1,4	
Медиана диаметра опухоли, мм	25		25		
Диапазон	0–190		0–100		
Нет данных	11		19		
Патоморфологический показатель T					
ypT0	40	14,2	55	19,6	0,088 ^a
ypTis	2	0,7	3	1,1	
ypT1	16	5,7	11	3,9	
ypT2	93	33,0	75	26,7	
ypT3	119	42,2	132	47,0	
ypT4	12	4,3	5	1,8	
Нет данных	0		2		
Медиана количества лимфоузлов в материале	12		12		
Диапазон	1–45		1–40		
Патоморфологический показатель N					
ypN0	196	69,5	201	71,5	0,59 ^a
ypN1	65	23,0	54	19,2	
ypN2	21	7,5	26	9,3	
Нет данных	0		2		
Метастазы в нижних брыжеечных лимфоузлах	1	0,3	3	1,1	
Нет данных	1		5		
Состояние краев резекции					
R0	131	87,3	131	92,3	0,17
R1 (≤ 1 мм)	19	12,7	11	7,7	
Нет данных	115		128		
Состояние краев резекции					
R–	121	80,7	128	90,1	0,022
R+ (≤ 2 мм)	29	19,3	14	9,9	
Нет данных	115		128		
Оценка по шкале Дворака (ITT-популяция)					
0 — нет регрессии	57	19,9	46	16,0	0,09 ^a
1 — частичная регрессия	138	48,1	117	40,8	
2 — значительная регрессия	43	15,0	58	20,2	
3 — полная регрессия	40	13,9	55	19,2	
95% ДИ		10,1–18,5		14,8–24,2	
Не определена	9	3,1	11	3,8	
Нет данных					
Стратификация по шкале Дворака					
Не определена/0/1	204	71,1	174	60,6	0,008
2/3	83	28,9	113	39,4	

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ITT-популяция — все больные, прошедшие рандомизацию (intention-to-treat).

^a Значения p получены при сравнении ypT0 vs ypT1–T4 и ypTis; ypN0 vs ypN1–N2; Дворак 0–2 vs 3.

положить, что наблюдаемое в ACCORD 12/0405 Prodigе 2 усиление токсичности может быть связано главным образом с оксалиплатином, а улучшение результатов лечения связано с повышенной дозой облучения. Два других рандомизированных исследования также подтверждают основное влияние доз лучевой терапии на ypCR.^{18,19} Согласно исследованиям ACCORD 12/0405 Prodigе 2 и STAR, оксалиплатин не относится к хорошим радиосенсибилизирующим средствам при аденокарциноме прямой кишки и его не следует применять одновременно с лучевой терапией. Эти данные сочетаются с недавним экспериментальным исследованием на модели колоректального рака: ксенотрансплантат опухоли человека HT29 пересаживался бестимусным мышам, которых затем лечили лучевой терапией в сочетании с оксалиплатином и капецитабином. Дополнение оксалиплатина к лучевой терапии и капецитабину не повышало частоту противоопухолевого ответа.²⁰ Из исследований ACCORD 12/0405 Prodigе 2 и STAR можно сделать вывод о том, что в качестве неoadъювантной терапии фторурацил и капецитабин эквивалентны.⁸

Можно ли на основе исследований STAR и ACCORD 12/0405 Prodigе 2 подобрать оптимальную схему химиолучевой терапии? Повышение дозы облучения позволяет безо-

пасно усилить противоопухолевый ответ. Оксалиплатин не увеличивает степень регрессии первичной опухоли и вызывает диарею. С другой стороны, он может уменьшать количество внутрибрюшинных метастазов, как это было показано в исследованиях STAR и ACCORD 12/0405 Prodigе 2. При раке толстой кишки оксалиплатин может снижать число отдаленных метастазов, которые остаются главной проблемой при данном злокачественном новообразовании.¹⁶ Показана равная противоопухолевая активность фторурацила (в виде непрерывных инфузий) и капецитабина.^{8,21} Пожалуй, обоснованной выглядит следующая схема неoadъювантной терапии: внешняя лучевая терапия в СОД 50 Гр (25 фракций по 2 Гр), подводимая за 5 нед. к ограниченному объему тканей (менее 2 л) заднего отдела таза с сокращением поля облучения при достижении СОД 44 Гр, в сочетании с капецитабином по 800 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении всего курса лучевой терапии. Этот протокол, Сар 50, немного отличается от часто применяемого: 50,4 Гр, разделенных на 28 фракций в течение 38 дней (5,5 нед.), используется для более длительного лечения в сочетании с более низкой биологически эквивалентной дозой — 48 Гр.¹⁰ Разница между этими двумя протоколами небольшая, но можно ожидать, что Сар 50 вызовет гибель большего числа опухолевых клеток (более вы-

сокая биологически эквивалентная доза) и удобнее для больных (на 3 процедуры меньше). Такая схема Сар 50 подходит для лечения рака прямой кишки Т3–Т4М0. Вопрос о необходимости в комплексной химиолучевой терапии на ранней стадии Т3 остается спорным. Для этой стадии (Т3N0) предлагается только иссечение параректальной клетчатки единым блоком с первичной опухолью или короткий курс лучевой терапии (5 × 5 Гр),^{1,2,17} хотя заслуживающих доверия исследований при раке этой стадии не проводилось.²²

Таким образом, оксалиплатин не повышает число больных с полной регрессией, зато усиливает токсичность. Высокодозная лучевая терапия увеличивает частоту патоморфологических регрессий. Высокодозная лучевая терапия (50 Гр/25 фракций) в сочетании с капецитабином требует дальнейших исследований при раке прямой кишки Т3–Т4.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al: Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133:894-899, 1998
2. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345:638-646, 2001
3. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-1123, 2006
4. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24:4620-4625, 2006
5. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731-1740, 2004
6. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al: Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 21:1119-1124, 2003
7. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21:3098-3104, 2003
8. Crane CH, Sargent DJ: Substitution of oral fluoropyrimidines for infusional fluorouracil with radiotherapy: How much data do we need? *J Clin Oncol* 22:2978-2981, 2004

9. Glimelius B, Isacson U, Jung B, et al: Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: Evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:281-287, 1997

10. Courdi A: Fractionation sensitivity and equivalent doses: Commenting on the editorial by Glimelius. *Acta Oncol* 46:395-396, 2007

11. 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

12. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, et al: Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26:350-357, 2002

13. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19-23, 1997

14. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al: Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:8688-8696, 2005

15. Hartley A, Ho KF, McConkey C, et al: Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 78:934-938, 2005

16. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al: Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with

Концепция и дизайн: Jean-Pierre Gerard, Sophie Gourgou-Bourgade

Административная поддержка: Christine Montoto-Grillot

Предоставление материалов исследования или больных: Jean-Pierre Gerard, David Azria, Isabelle Martel-Laffay, Christophe Hennequin, Pierre-Luc Etienne, Veronique Vendrely, Eric Francois, Guy de La Roche, Olivier Bouche, Xavier Mirabel, Bernard Denis, Laurent Mineur, Jean-Francois Berdah, Marc Andre Mahe, Yves Becouarn, Olivier Dupuis, Gerard Lledo, Thierry Conroy

Сбор и обработка данных: Sophie Gourgou-Bourgade, Christine Montoto-Grillot

Анализ и интерпретация данных: Jean-Pierre Gerard, Sophie Gourgou-Bourgade

Подготовка рукописи: Jean-Pierre Gerard, Sophie Gourgou-Bourgade, Thierry Conroy

Окончательное одобрение рукописи: Jean-Pierre Gerard

and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:170s, 2009 (suppl; abstr CRA4008)

17. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A multicentre, randomised trial. *Lancet* 373:811-820, 2009

18. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al: Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group trial 0012. *J Clin Oncol* 24:650-655, 2006

19. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al: Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 22:2404-2409, 2004

20. Folkvord S, Flatmark K, Seierstad T, et al: Inhibitory effects of oxaliplatin in experimental radiation treatment of colorectal carcinoma: Does oxaliplatin improve 5-fluorouracil-dependent radiosensitivity? *Radiother Oncol* 86:428-434, 2008

21. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358:36-46, 2008

22. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al: CT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 26:368-373, 2008

Распространенный печеночноклеточный рак: какая классификация лучше предсказывает продолжительность жизни?

Fidel-David Huitzil-Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Bolorsukh Gansukh, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

РЕФЕРАТ

Получено 3 декабря 2009 г.; одобрено 9 марта 2010 г.; до выхода из печати опубликовано 10 мая 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Частично доложено на 43-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 1–5 июня 2007 г. в Чикаго и на встрече по гастроинтестинальным опухолям American Society of Clinical Oncology 25–27 января 2008 г. в Орландо.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Ghassan K. Abou-Alfa, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10065; e-mail: abou-alf@mskcc.org.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2817-2889/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9895

Цель

Одно из предназначений классификаций злокачественных опухолей — определение прогноза. Результаты лечения печеночноклеточного рака зависят и от стадии заболевания, и от степени нарушения функционального состояния печени. Разработано много классификаций, учитывающих эти два главных аспекта. Однако остается неясным, какая из существующих классификаций печеночноклеточного рака (ПКР) наиболее оптимальна для прогноза продолжительности жизни.

Характеристика больных и методы исследования

Данные о больных с поздними стадиями ПКР, леченных в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в течение более 5 лет, получены из компьютерной базы данных. В анализ включали только тех пациентов, информация о которых позволяла провести стадирование по всем из следующих классификаций: TNM 6-е издание (TNM-6), классификация Okuda, классификация Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC, Испания), классификация Cancer of the Liver Italian Program (CLIP, Италия), прогностические критерии Chinese University Prognostic Index (CUPI, Китай), классификация Japan Integrated Staging (JIS, Япония), классификация Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GETCH, Франция). Проведенный статистический анализ позволил расположить эти системы в порядке точности предсказания продолжительности жизни больных на основе коэффициента соответствия. Кроме того, нами определены дополнительные независимые прогностические факторы, которые не входят в перечисленные выше классификации.

Результаты

В данный анализ включили 187 пациентов, для каждого из которых применили все семь классификаций. Три из них — CLIP, CUPI и GETCH — лучше других позволяют определить прогноз у больных ПКР, а BCLC и TNM-6 лишены какой-либо значимой предсказательной ценности. Прогностическая точность классификации CLIP возрастает при учете дополнительных факторов: общее состояние больного, активность АсАТ, боль в животе и варикозное расширение вен пищевода.

Заключение

Для больных распространенным ПКР, которых мы ретроспективно отобрали для этого исследования, наиболее информативными классификациями при определении прогноза выживаемости оказались CLIP, CUPI и GETCH. В дальнейшем необходимо выполнить проспективное исследование, чтобы изучить возможность использования этих классификаций с целью стратифицировать пациентов в клинических испытаниях. Это позволит более четко разграничить показания к системной или симптоматической терапии. Результаты настоящего исследования говорят о том, что классификации BCLC и TNM-6 не дают возможности точно прогнозировать продолжительность жизни больных ПКР.

J Clin Oncol 28:2889-2895. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Прогноз и выбор того или иного метода лечения пациентов с печеночноклеточным раком (ПКР) в отличие от других онкологических заболеваний зависят не только от стадии злокачественного процесса, но и от степени нарушения функции печени.¹ Поэтому существует потребность в классификации опухоли по стадиям, которая помогала бы в прогнозировании выживаемости и выборе оптимального метода лечения. Сказанное особенно ак-

туально сейчас, когда появилось много новых методов лечения пациентов с поздними стадиями ПКР,² т. к. симптоматическая терапия в таких ситуациях может быть предпочтительнее противоопухолевой. Кроме того, проблемой остается правильная интерпретация данных клинических исследований, посвященных поздним стадиям ПКР. Идентификация значимых прогностических факторов как для ПКР, так и для определения функционального состояния печени способствовала разработке классификаций, учитывающих и то и другое.

В публикациях можно встретить следующие классификации ПКР: TNM 6-е издание (TNM-6),³ классификация Okuda,⁴ классификация Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC, Испания),⁵ классификация Cancer of the Liver Italian Program (CLIP, Италия),^{6,7} прогностические критерии Chinese University Prognostic Index (CUPI, Китай),⁸ классификация Japan Integrated Staging (JIS, Япония),^{9,10} классификация Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GETCH, Франция).¹¹ Способность большинства этих классификаций прогнозировать выживаемость пациентов с распространенным ПКР ограничена, что вызывает затруднения у онкологов при решении вопроса о целесообразности системной терапии. Характеристика больных с поздними стадиями заболевания существенно отличается от таковой у пациентов «промежуточной» группы — между ранним и распространенным ПКР. Имеющиеся классификации разрабатывались для последних двух категорий больных. Также остаются невыясненными два вопроса: какая из этих систем более информативна при распространенном ПКР, и имеют ли прогностическую ценность факторы риска, не включенные в эти классификации.

Цели

Цель настоящего исследования — сравнить точность каждой классификации при прогнозировании продолжительности жизни больных с распространенным ПКР, которым планируется проведение системной терапии. Следующая задача заключалась в идентификации дополнительных независимых прогностических факторов с последующим включением их в наилучшую, по данным настоящей работы, систему стадий. После этого по результатам многофакторного анализа требовалось решить, превосходит ли этот усовершенствованный вариант классификации стандартный.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

Ретроспективно проанализированы истории болезней пациентов с ПКР (код МКБ 155.0 — первичные злокачественные опухоли печени), которые проходили лечение в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). В настоящее исследование включали данные только тех больных, у которых диагноз был подтвержден гистологически или установлен на основании критериев Европейской ассоциации по изучению печени.¹² Согласно этим критериям, диагноз ПКР считается доказанным при совпадении результатов двух разных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ или МРТ), показавших наличие очага более 2 см с обильной артериальной васкуляризацией, или на основании так называемых комбинированных критериев: очаг более 2 см с обильной артериальной васкуляризацией, выявленный с помощью одного метода лучевой диагностики, но при концентрации α -фетопротейна (АФП) в сыворотке более 400 нг/мл. Также требовалось наличие исходных данных физикального исследования, лабораторных исследований и результатов лучевой диагностики (например, КТ или МРТ). За время отсчета приняли дату первого обследования по поводу распространенного ПКР. Под этим термином понимали новообразование печени размером, не позволяющим выполнить местное лечение, или рецидивную опухоль, появившуюся после местной терапии. Рецидив, развившийся в пределах печени после местной терапии, считался метастатическим ПКР.¹³ Обычно эти больные считаются кандидатами для эмболизации печеночной артерии и получают лечение у хирургов, специализирующихся на операциях на гепатобилиарной системе, или у специалистов в области интервенционной радиологии.¹⁴ Однако при прогрессировании заболевания или возникновении противопоказаний к продолжению сеансов эмболизации этих больных направляют к химиотерапевтам для решения вопроса о проведении системной терапии, участии в клинических исследованиях или получении симптоматической терапии.

В настоящем исследовании не учитывались истории болезни, в которых отсутствовала необходимая информация для стадирова-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных распространенным печеночноклеточным раком

Показатель	Больные (n = 187)
Возраст, годы	
Медиана	64
Диапазон	24–88
Пол, %	
Мужчины	75
Женщины	25
Этническая принадлежность, %	
Белые	63
Афроамериканцы	12
Азиаты	20
Латиноамериканцы	4
Неизвестна	1
Цирроз, %	
Есть	55
Нет	45
Этиология, %	
Гепатит С	30
Гепатит В	33
Алкоголь	30
Другие причины	14
Не установлена	24
Симптомы, %	
Есть	78
Нет	22
Общее состояние по шкале ECOG, баллы	
0–1	80
2–3	20
Боль в животе, %	
Есть	34
Нет	66
Потеря массы тела, %	
Есть	33
Нет	67
Асцит, %	
Есть	18
Нет	82
Энцефалопатия, %	
Есть	2
Нет	98
Варикозное расширение вен пищевода, %	
Есть	21
Нет	73
Данные лабораторных исследований (средние значения)	
Общий билирубин, мг/дл	1,1
Альбумин, г/дл	3,2
ПВ	1,06
Тромбоциты, $\times 10^9$ /мкл	179
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	146
АсАТ, МЕ/л	72
АлАТ, МЕ/л	45
АФП, нг/мл	355
Функциональное состояние печени по Чайлду—Пью, %	
Класс А	67
Класс В	29
Класс С	4

(продолжение на следующей странице)

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных распространенным печеночноклеточным раком (продолжение)

Показатель	Больные (n = 187)
Характеристика опухоли, %	
Число опухолевых очагов в печени	
0	6
1–5	39
> 5	55
Диаметр наибольшей опухоли, см	6,7
Поражены две доли	
Да	70
Нет	30
Объем поражения печени	
≤ 50 %	70
> 50 %	30
Инвазия в сосуды	
Есть	36
Нет	64
Тромбоз воротной вены	
Есть	30
Нет	70
Распространение опухоли на соседние органы	
Есть	4
Нет	96
T (опухоль)	
0–2	36
3–4	64
N (лимфоузлы)	
Поражены	37
Не поражены	63
M (метастазы)	
Есть	60
Нет	40
Предшествующее лечение, %	
Число линий терапии	
0	43
1	32
≥ 2	25
Хирургическое лечение	25
Эмболизация	34
Деструкция опухоли	14
Химиоэмболизация	6
Химиотерапия	4
Трансплантация	1
Предложено лечение, %	
Клиническое исследование	29
Химиотерапия	33
Симптоматическая терапия	38
Классификационная система	
Стадия по TNM-6	
1–2	6
2	32
3	63
Стадия по Okuda	
1	49
2	40
3	11
Стадия по BCLC	
A	1
B	1
C	85
D	13

(окончание в следующем столбце)

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных распространенным печеночноклеточным раком (окончание)

Показатель	Больные (n = 187)
CLIP, баллы	9
0	9
1	19
2	31
3	23
4	12
5	6
CUP1, риск	38
Низкий	38
Промежуточный	50
Высокий	12
JIS, баллы	0
0	0
1	2
2	8
3	64
4	22
5	3
GETCN, риск	15
Низкий	15
Промежуточный	71
Высокий	14

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза; ПВ — протромбиновое время.

ния ПКР хотя бы по одной из семи названных выше классификаций или не было информации о дальнейшем наблюдении. Исключали и те случаи, когда у пациента было сопутствующее онкологическое заболевание, за исключением базальноклеточного рака кожи после лечения.

Сбор данных

Этический комитет MSKCC дал разрешение на извлечение информации из электронной базы данных, необходимой для стадирования ПКР по всем семи классификациям для каждого пациента. К ней относились демографические показатели, факторы риска возникновения этой разновидности рака, клинические данные, включавшие оценку общего состояния, показатели тяжести цирроза печени, например наличие асцита или энцефалопатии. Если общее состояние больного было отражено только по шкале Карновского, то его оценка по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) определялась на основании следующей таблицы¹⁵: 0 баллов по шкале ECOG равно индексу Карновского (ИК) 100 %, 1 балл — 80–90 % ИК, 2 балла — 60–70 %, 3 балла — 40–50 % и 4 балла — 10–30 % ИК. Были извлечены данные о концентрации АФП, а также результаты лабораторных исследований, отражающих тяжесть цирроза печени. Значения билирубина в классификациях CUP1 и GETCN были переведены с микроль на литр (мкмоль/л) в миллиграммы на децилитр (мг/дл) с использованием специального метрического калькулятора. У больных, принимающих антикоагулянты внутрь, показатели протромбинового времени и международного нормализованного отношения были получены в период, когда эти препараты были отменены, например, в связи с предстоящей биопсией печени. Оценка сопутствующего заболевания печени по Чайлду—Пью (класс А, В или С) проводилась на основании клинических и лабораторных данных. Также у каждого больного определена стадия заболевания по системе TNM (5-е издание, TNM-5), чтобы затем рассчитать баллы по классификации CUP1. Были учтены все виды предшествующего лечения. Характеристика злокачественного процесса включала число опухолевых очагов, диаметр наибольшего из них, вовлечение той или иной доли печени, распространенность заболевания, состояние регионарных лимфоузлов, наличие или отсутствие метастазов, инвазию в соседние органы и сосуды, тромбоз воротной вены. Эти данные учитывали ретроспективно на основании результатов лучевой диагностики. Оценка распространенности опухолевого процесса и его прогрессирования документировали химиотерапевты при сравнении исходных КТ и/или МРТ печени с повторными.

Стадирование

Собранные данные использовали для повторного стадирования ПКР у каждого больного по следующим системам: TNM-6 (2006), Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS и GETCH.

Статистический анализ

Общую продолжительность жизни оценивали по методу Каплана—Мейера от даты первичного обследования по поводу распространенного ПКР до дня смерти или последнего обследования. Стратифицированный анализ выживаемости проводился в соответствии с прогностическими категориями каждой из семи классификационных систем. Различия в продолжительности жизни с учетом прогностических групп этих систем выявляли с помощью лог-рангового критерия. Независимые прогностические факторы идентифицировали путем поэтапного отбора в регрессионной модели Кокса. Вновь выявленные факторы риска, которые коррелировали с выживаемостью в однофакторной модели Кокса ($p < 0,1$), позже были включены в многофакторную модель.

Расположение классификаций ПКР в порядке точности прогнозирования выживаемости больных выполнено с использованием коэффициента соответствия (КС), который определяет возможность той или иной системы разделить больных на группы с различными исходами: чем выше этот показатель, тем выше информативность классификации об исходе заболевания у конкретного пациента. Для проверки заключений, к которым мы пришли, сравнение КС различных классификационных систем проводили с использованием так называемого метода бутстреп (bootstrap)¹⁶ и случайной повторной выборки.

Дополнительные идентифицированные нами прогностические показатели были затем внесены в классификацию ПКР, наилучшим образом предсказывающую выживаемость. Был рассчитан новый КС для количественной оценки превосходства усовершенствованной классификации над стандартной. И наконец, КС окончательной модели прошел внутреннюю валидацию с использованием метода бутстреп, чтобы количественно оценить прогностическую способность усовершенствованной классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 1 июля 2001 г. по 30 июня 2006 г. химиотерапевтами MSKCC обследовано 513 больных распространенным ПКР. Информация из 326 историй болезни не отвечала критериям включения в наше ретроспективное исследование, либо наблюдение было слишком коротким или отсутствовало. У каждого из остальных 187 больных проведено стадирование ПКР по каждой из семи систем, описанных в разд. «Характеристика больных и методы исследования». Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана наблюдения равнялась 13,4 мес. Из 187 больных 137 (73 %) умерли к моменту окончательного анализа (29 мая 2007 г.) Интересно отметить, что 94 % пациентов, направленных в MSKCC, имели поздние стадии рака (III стадия по TNM-6 — 32 %, IV стадия — 62 %) при сохранной функции печени (66 % случаев относились к классу А по Чайлду—Пью). Несмотря на поздние стадии ПКР, у 31 % больных на момент поступления отсутствовали какие-либо симптомы. После первичного обследования 29 % пациентов были включены в то или иное клиническое исследование, а 33 % — получили стандартную химиотерапию.

Оценка классификационных систем

Кривые Каплана—Мейера были построены для каждой классификационной системы, кроме TNM-5. Результаты представлены на рис. 1. Кривые Каплана—Мейера показали четкие статистически значимые отличия между прогностическими группами риска (в одних системах они представлены собственно стадиями, а в других — баллами, определяющими степень риска, см. рис. 1), используемыми в классификационных системах CLIP, CUPI, GETCH и Okuda ($p < 0,001$ во всех случаях, лог-ранговый критерий). Несмотря на то что для систем JIS и BCLC получено некоторое

наложение кривых, в целом разница в продолжительности жизни, полученная для различных прогностических групп, остается статистически значимой ($p < 0,001$ в обоих случаях, лог-ранговый критерий). Только для системы TNM-6 не получены различия между ее прогностическими группами, или стадиями в данном случае ($p = 0,18$, лог-ранговый критерий).

Сравнение классификационных систем

Сравнение прогностических возможностей каждой из классификаций ПКР выполнено с помощью КС (табл. 2). На основании данного показателя мы пришли к выводу, что наилучшими из сравниваемых систем оказались CLIP (КС 0,69; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,65–0,73), CUPI (КС 0,67; 95% ДИ 0,63–0,71) и GETCH (КС 0,66; 95% ДИ 0,62–0,70). Между самими этими классификациями статистически значимое различие не выявлено (CLIP в сравнении с CUPI, $p = 0,26$; CLIP в сравнении с GETCH, $p = 0,17$; CUPI в сравнении с GETCH, $p = 0,7$). Выявлена пограничная разница в способности определять прогноз между классификациями Okuda (КС 0,65; 95% ДИ 0,61–0,70) и CLIP ($p = 0,06$). По сравнению с CLIP каждая из трех систем — JIS (КС 0,63), BCLC (КС 0,58) и TNM-6 (КС 0,47) — оказалась менее ценной в предсказании продолжительности жизни ($p < 0,004$).

Независимые прогностические факторы

Независимые прогностические факторы общей выживаемости больных распространенным ПКР, обнаруженные нами в результате многофакторного анализа, представлены в табл. 3. Наиболее значимые из них, которые вошли не во все классификационные системы, — это общее состояние больного, наличие или отсутствие боли в животе и варикозного расширения вен пищевода, а из лабораторных показателей к таковым относятся повышенная активность щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и концентрация АФП.

Усовершенствование классификационных систем

Дополнительное включение независимых прогностических факторов, таких как общее состояние, АсАТ, наличие или отсутствие боли в животе и варикозного расширения вен пищевода, повысило уровень возможности классификационной системы CLIP предсказывать продолжительность жизни больных ПКР. При этом КС повысился с 0,69 до 0,76 (подтверждено методом бутстреп).

ОБСУЖДЕНИЕ

Врачи-химиотерапевты обследуют и лечат больных распространенным ПКР. На выбор метода лечения влияет не только стадия злокачественного процесса, но и функциональное состояние печени.¹ Поэтому система TNM, успешно применяемая при большинстве онкологических заболеваний, не вполне подходит для ПКР. В связи с этим разработано немало других классификаций, более полно отражающих прогноз при данном заболевании. В свете комплексного подхода к лечению ПКР с привлечением разных специалистов появились различные мнения о степени пригодности тех или иных систем стадирования. Так, например, остается неизвестным, какая из них наиболее информативна для прогнозирования продолжительности жизни больных с этим онкологическим заболеванием, а также для определения тактики дальнейшего наблюдения и лечения. Учитывая появление новых методов терапии распространенного ПКР, особую актуальность приобретает решение вопроса о назначении про-

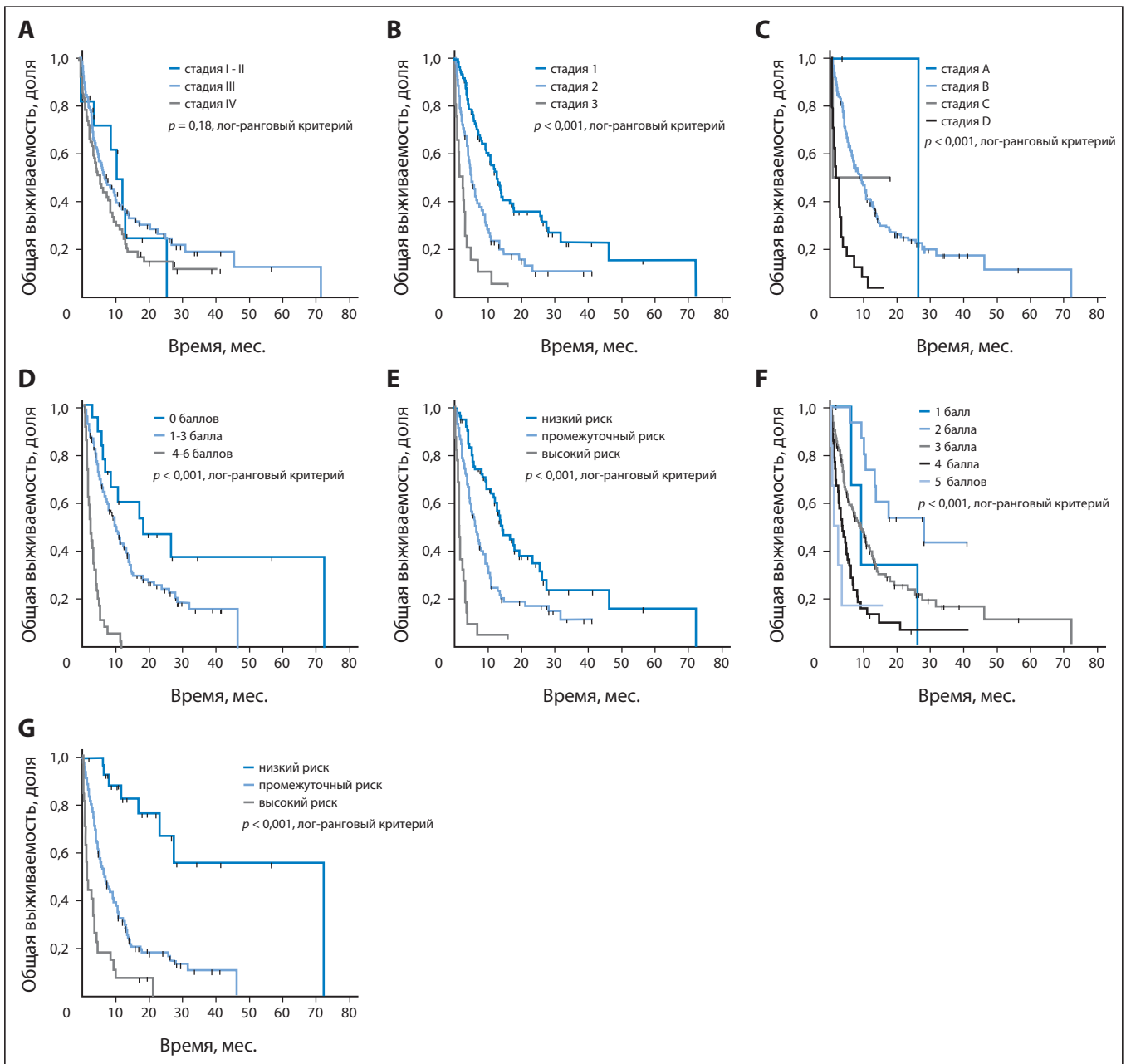


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана—Мейера для больных распространенным печеночноклеточным раком в зависимости от классификационных систем: (A) TNM (6-е издание), (B) Okuda, (C) Barcelona Clinic Liver Cancer, (D) Cancer of the Liver Italian Program, (E) Chinese University Prognostic Index, (F) Japan Integrated Staging score, (G) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire

тивоопухолевого лечения или проведении только симптоматической терапии. Интерпретация результатов клинических исследований у больных ПКР может зависеть от выбора той или иной классификационной системы. И последнее, также остается неясным, может ли использование дополнительных показателей, не учтенных в этих классификациях ПКР, улучшить их прогностическую ценность.

В этом исследовании мы попытались выделить ту из существующих классификаций ПКР, которая наиболее приемлема при обследовании и лечении больных с поздними стадиями заболевания. Мы выбрали семь систем стадирования и провели ретроспективный анализ каждой из них по способности определять прогноз для больных с использованием КС. Показано, что исключительно анатомическая система TNM-6 бесполезна для прогнозирования общей выживаемости больных данным онкологическим заболеванием. Система BCLC охарактеризована «стандартной классификацией, используемой для клинических исследований и обследования и лечения больных ПКР».^{17p699} Это положение поддержали два проспективных исследования, в которых, однако,

участвовало ограниченное количество пациентов с метастатическим заболеванием.^{18,19} Из имеющихся классификаций ПКР наиболее полная BCLC. Она была создана для выбора наиболее подходящего метода лечения при различных стадиях заболевания. Однако система BCLC не отвечала всем требованиям настоящего исследования, т. к. в него вошла специфическая категория больных распространенным ПКР, относящаяся только к стадии C названной классификации, что ограничивает возможность точного прогнозирования. В настоящее время классификация BCLC пересматривается и, возможно, стадия C будет разделена на подгруппы.²⁰

Для предсказания продолжительности жизни при ПКР классификации CLIP, CUPI и GETCH оказались наиболее информативными. Систему CLIP используют наиболее часто, особенно в проспективных клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности тамоксифена у больных ПКР, возникшим на фоне гепатита С. В этой классификации по сумме баллов показателей, относящихся к степени тяжести сопутствующего цирроза печени (топ или иной класс по Чайлду—Пью), объему поражения ор-

Таблица 2. Расстановка классификационных систем печеночноклеточного рака (с использованием коэффициента соответствия —КС) в порядке их точности для прогнозирования выживаемости больных с поздними стадиями заболевания

Место	Система	КС	95% ДИ
1	CLIP	0,69	0,65–0,73
2	CUPI	0,67	0,63–0,71
3	GETCH	0,66	0,62–0,70
4	Okuda	0,65	0,61–0,70
5	JIS	0,63	0,59–0,67
6	BCLC	0,58	0,55–0,62
7	TNM-6	0,47	0,42–0,52

гана опухолью, концентрации АФП и тромбозу воротной вены, различают пять прогностических групп (детали см. в табл. А1 приложения, доступного только через Интернет). Чем больше сумма баллов, тем хуже прогноз. Так, например, медиана продолжительности жизни больного с ограниченным метастатическим процессом, например наличие не более 3–4 очагов в легких, при сумме баллов 6 по системе CLIP составит всего несколько недель. Возможно, такому пациенту предпочтительнее провести симптоматическое лечение, а не системную терапию.

Классификация CUPI разрабатывалась на основании результатов лечения и наблюдения за больными ПКР, возникшим на фоне гепатита В.⁸ В нее включены следующие показатели: билирубин, степень выраженности асцита, АФП, щелочная фосфатаза, стадия опухоли по системе TNM и наличие или отсутствие клинических симптомов при обращении больного за медицинской помощью. В отличие от других классификаций в системах CUPI и BCLC присутствуют клинические показатели. Для каждого используемого показателя система CUPI усилена взвешенными баллами, которые выведены из коэффициентов регрессии различных факторов (см. табл. А2 приложения, доступного только через Интернет).

В классификацию GETCH¹¹ включены следующие показатели: общий билирубин, АФП, показатель общего состояния по шкале Карновского, щелочная фосфатаза, тромбоз воротной вены (см. табл. А3 приложения, доступного только через Интернет). Из табл. А3 видно, что состояние больных ПКР оценивается в баллах (от 0 до 11): группа А включает пациентов с низким риском смерти (0 баллов), группа В — с промежуточным (от 1 до 5 баллов) и группа С — с высоким (≥ 6 баллов). Аналогично классификации CUPI, учитывающей клинические проявления, система GETCH включает важный при ПКР прогностический фактор — тромбоз воротной вены.

Мы провели независимую оценку прогностической важности клинических, морфологических и лабораторных показателей. Предложенные нами дополнительные прогностические показатели включают общее состояние больного, наличие или отсутствие варикозного расширения вен пищевода, боль в животе и оценку активности АсАТ. Общее состояние — универсальный показатель прогноза, имеющий непосредственное влияние на исход заболевания; боль в животе может быть признаком прогрессирования опухолевого процесса, а появление варикозного расширения вен пищевода — косвенным показателем возникновения портальной гипертензии. Поэтому все предложенные нами прогностические факторы представляют весьма важные показатели для прогнозирования выживаемости больных ПКР. Интересно отметить, что у больных хроническим гепатитом и циррозом увеличение отношения АсАТ/АлАТ сопровождается прогрессивным ухудшением функционального состояния печени.^{21,22} В проведенном нами ретроспективном анализе эти дополнительные факторы позволили улучшить прогности-

Таблица 3. Независимые прогностические факторы общей выживаемости больных распространенным печеночноклеточным раком согласно многофакторному анализу

Показатель	ОР смерти	95% ДИ	p
Число очагов в печени, 1 vs > 1	0,25	0,089–0,720	0,009
Поражение двух долей, да vs нет	1,76	1,08–2,784	0,0166
Боль в животе, да vs нет	2,29	1,551–3,39	< 0,001
Варикозное расширение вен пищевода, да vs нет	1,61	1,069–2,437	0,0227
Общее состояние по шкале ECOG, 2–3 vs 0–1 балл	2,95	1,868–4,666	< 0,001
Класс по шкале Чайлда—Пью, В vs А	1,88	1,243–2,832	0,0028
Щелочная фосфатаза	1,96	1,007–3,817	0,04
АФП	1,24	1,106–1,393	< 0,001
АсАТ	3,47	1,799–6,686	0,002

Сокращения: ОР — отношение рисков.

ческую функцию CLIP, одной из трех наилучших, по нашему мнению, классификаций ПКР.

Ретроспективный характер настоящей работы, выполненной в условиях только одного лечебного учреждения, ограничивает ценность полученных результатов. Следующая задача заключается в проверке нашей гипотезы в условиях проспективного клинического исследования. Нам не удалось объяснить факт отсутствия статистически значимого различия между классификациями CLIP, CUPI и GETCH. Это отсутствие различия может быть реальным или же обусловлено ретроспективным анализом, а возможно, связано с тем, что в выборке были в близкой степени представлены случаи, связанные с действием различных факторов риска (вирус гепатита В, С или алкоголь; см. табл. 1).

Недавно появилось сообщение о сравнении классификаций ПКР (Okuda, CLIP и BCLC) в двух французских клинических исследованиях, в которых участвовали больные с поздними стадиями.²² Мнение авторов указанной статьи совпадает с нашим: для данной категории пациентов лучше всего подходит классификация CLIP.

В многочисленных исследованиях, посвященных сравнительной характеристике классификаций ПКР, приводится различное их расположение в порядке значимости.^{18,23–27} Но в эти работы были включены пациенты с разными стадиями заболевания; мы анализировали выживаемость больных только с распространенным ПКР, которым выполнить радикальное (резекция или трансплантация печени) или местное лечение (различные виды деструкции опухоли, химиоэмболизация и др.) не представляется возможным. Это наблюдение вновь подчеркивает тот факт, что уместность применения совокупности тех или иных прогностических факторов должна определяться стадией заболевания. Пациенты с распространенным ПКР, поступающие к химиотерапевту для решения вопроса о назначении системной терапии, отличаются по своим клиническим характеристикам, распространенности опухолевого процесса и остаточной печеночной функции.

В заключение отметим, что, согласно данным проведенного исследования, наибольшей информативностью при прогнозировании выживаемости больных с распространенным ПКР обладают классификации CLIP, CUPI и GETCH. Необходимо провести проспективный анализ для решения вопроса о том, действительно ли эти классификации позволяют с большой точностью стратифицировать пациентов в клинических исследованиях, что крайне важно для выбора соответствующего метода лечения. Классификация BCLC не отвечает этим требованиям для данной категории больных, поэтому мы не рекомендуем использовать ее с этой целью. Поскольку в настоящее время BCLC пересматривается с учетом ее

малой информативности для пациентов с поздними стадиями ПКР, наш вывод может в будущем измениться. Классификация по системе TNM-6 не оказалась полезной для прогнозирования продолжительности жизни больных, главным образом из-за недостатка прогностических факторов, связанных с оценкой функционального состояния печени.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Fidel David Huitzil Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Ghassan K. Abou-Alfa

Предоставление материалов исследования или больных: Fidel David Huitzil Melendez, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa

Сбор и обработка данных: Fidel David Huitzil Melendez, Bolorsukh Gansukh, Ghassan K. Abou-Alfa

Анализ и интерпретация данных: Fidel David Huitzil Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Bolorsukh Gansukh, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa

Подготовка рукописи: Fidel David Huitzil Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa

Окончательное одобрение рукописи: Fidel David Huitzil Melendez, Marinela Capanu, Eileen M. O'Reilly, Austin Duffy, Bolorsukh Gansukh, Leonard L. Saltz, Ghassan K. Abou-Alfa

ЛИТЕРАТУРА

- Abou-Alfa GK: Hepatocellular carcinoma: Molecular biology and therapy. *Semin Oncol* 33:S79-S83, 2006 (suppl 11)
- Abou-Alfa GK: Selection of patients with hepatocellular carcinoma for sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw* 7:397-403, 2009
- Lei HJ, Chau GY, Lui WY, et al: Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 203:426-435, 2006
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. *Cancer* 56:918-928, 1985
- Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liv Dis* 19:329-338, 1999
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients—The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 28:751-755, 1998
- Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma—The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 31:840-845, 2000
- Leung TW, Tang AM, Zee B, et al: Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: A study based on 926 patients. *Cancer* 94:1760-1769, 2002
- Kudo M, Chung H, Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38:207-215, 2003
- Kudo M, Chung H, Haji S, et al: Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40:1396-1405, 2004
- Chevet S, Trinchet JC, Mathieu D, et al: A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 31:133-141, 1999
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma: Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference—European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35:421-430, 2001
- Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, et al: Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 197:753-758, 2003
- Covey AM, Maluccio MA, Schubert J, et al: Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 106:2181-2189, 2006
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M: Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 32A:1135-1141, 1996
- Riffenburgh RH: *Statistics in Medicine* (ed 2). Burlington, MA, Elsevier Academic Press, 2006, pp. xli, 622
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698-711, 2008
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al: Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 41:707-716, 2005
- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al: Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 44:723-731, 2006
- Llovet JM: Statement at the State of the Clinical Science Meeting: Hepatocellular Carcinoma (HCC). Presented at the State of Clinical Science Meeting, Bethesda, MD, December 12-13, 2008
- Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al: Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 44:1249-1253, 1999
- Giannini E, Rizzo D, Botta F, et al: Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 163:218-224, 2003
- Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al: Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: Comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 19:1117-1126, 2008
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al: Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 103:597-604, 2008
- Kondo K, Chijiwa K, Nagano M, et al: Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 54:1534-1538, 2007
- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al: Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 54:411-418, 2005
- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al: The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available? *J Hepatol* 40:124-131, 2004



Включение капецитабина в схему неоадьювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов у больных первичным раком молочной железы: исследование III фазы GeparQuattro

Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Keyur Mehta, Michael Untch

РЕФЕРАТ

Цель

Изучить одновременное и последовательное включение капецитабина в схемы химиотерапии на основе антрациклина и таксана.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование включали больных с крупными операбельными или местнораспространенными опухолями, в которых отсутствовали рецепторы гормонов либо такие рецепторы присутствовали, но при этом имелись метастазы в лимфоузлах по клиническим данным. Перед операцией пациентки получали 4 цикла ЕС (эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²). Затем больным рандомизированно назначали 4 цикла доцетаксела (100 мг/м²), либо 4 цикла комбинации доцетаксел + капецитабин (ТХ; доцетаксел 75 мг/м² + капецитабин 1800 мг/м²), либо 4 цикла доцетаксела (75 мг/м²), после чего — 4 цикла капецитабина (1800 мг/м²; Т-Х). Больные с HER2-позитивными опухолями (т. е. содержащими рецепторы эпидермального фактора роста 2-го типа) на протяжении всех циклов получали трастузумаб. Основной задачей исследования было оценить эффективность доцетаксела путем сравнения схем ЕС + доцетаксел и ЕС + ТХ, а также определить путем сравнения схем ЕС + ТХ и ЕС + Т-Х влияние длительности терапии на достижение патоморфологической полной регрессии (пПР, отсутствие инвазивной или неинвазивной опухоли в молочной железе независимо от статуса лимфоузлов) к моменту проведения операции независимо от применения трастузумаба.

Результаты

Из 1509 больных, начавших получать ЕС, 1421 затем рандомизированно назначен доцетаксел ($n = 471$), либо ТХ ($n = 471$), либо Т-Х ($n = 479$). На момент операции частота пПР была равна 22,3, 19,5 и 22,3 % соответственно. Различия для монотерапии доцетакселем (ЕС + доцетаксел vs ЕС + ТХ) составило 2,8 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] -2,4 ... +8,0 %; $p = 0,298$); различия для длительного лечения — -2,8 % (95% ДИ -8,0 ... +2,4 %; $p = 0,298$). Частота сохранения молочной железы равна 70,1, 68,4 и 65,3 % соответственно ($p = 0,781$ для доцетаксела; $p = 0,270$ для длительного лечения). Одновременное, но не последовательное применение капецитабина приводило к более частому развитию диареи, ладонно-подошвенного синдрома и поражению ногтей, но реже вызывало отеки.

Заключение

Включение капецитабина в схему неоадьювантной химиотерапии ЕС + доцетаксел или последовательное его применение не приводят к повышению эффективности лечения к моменту операции.

J Clin Oncol 28:2015-2023. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВЕДЕНИЕ

Неоадьювантная химиотерапия широко применяется у больных — кандидатов на адьювантную химиотерапию.¹ Современные руководства² рекомендуют использовать антрациклины и таксаны в комбинации (например, доцетаксел, доксорубицин и циклофосфамид — ТАС)^{3,4} либо последовательно.^{5,6} Исчезновение всех инвазивных и неинвазивных опухолей (патоморфологическая полная регрессия — пПР), которое повышает выживаемость в отдаленные сроки, при использовании обоих подходов наблюдалось приблизительно в 19 % случаев.

Один из методов дополнительного повышения результативности лечения предусматривает включение новых компонентов в существующие схемы химиотерапии. Поскольку возможности включения дополнительных препаратов в режим ТАС ограничены в связи с его высокой токсичностью, мы выбрали схему эпирубицин + циклофосфамид с дальнейшим применением доцетаксела (ЕС + доцетаксел) для определения влияния капецитабина на достижение пПР. В настоящем исследовании вместо доксорубицина использовали эпирубицин, учитывая меньший аддитивный кардиотоксический эффект при его одновременном применении с трастузумабом.^{7,8}

German Breast Group, Neu-Isenburg; Luisenkrankenhaus, Dusseldorf; Universitäts-Frauenklinik; Onkologie Bethanien, Frankfurt; Frauenklinik des Universitätsklinikums, Erlangen; University Hospital, Tubingen; Klinikum Gross-Hadern; and Klinikum zum Roten Kreuz, Munchen; Frauenklinik Henriettenstiftung, Hannover; Universitäts-Frauenklinik, Kiel; Universitäts-Frauenklinik, Rostock; Frauenklinikum Gifhorn; Dr-Horst-Schmidt-Klinik, Wiesbaden; St Gertrauden Krankenhaus, Berlin; Universitäts-Frauenklinik, Halle; Universitäts-Frauenklinik, Magdeburg; Klinikum, Offenbach; and Helios-Klinikum, Berlin-Buch, Germany.

Получено 30 апреля 2009 г.; одобрено 5 января 2010 г.; до выхода из печати опубликовано 22 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от имени исследователей German Breast Group и Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Breast Group.

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 Gunter von Minckwitz, MD, PhD, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt, German Breast Group Forschungs GmbH, Martin-Behaim-Strasse 12, 63263 Neu-Isenburg, Germany; e-mail: Gunter.vonminckwitz@germanbreastgroup.de.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2812-2015/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8303

Капецитабин — один из наиболее перспективных новых препаратов, который зарегистрирован для лечения метастатического рака у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны; также одобрено сочетание капецитабина с доцетакселом.⁹ Базовое клиническое исследование, в котором сравнивали эффективность доцетаксела и комбинации капецитабин + доцетаксел, показало значительное преимущество комбинации препаратов в отношении выживаемости. Тем не менее результаты этого исследования не могли исключить подобный эффект при последовательном применении доцетаксела и капецитабина.¹⁰

Условия неоадьювантной химиотерапии представляются подходящими для сравнения одновременного и последовательного применения препаратов. Однако при последовательном включении новых препаратов происходит изменение двух показателей: дозы препарата и длительности лечения. Поэтому для исследования GeparQuattro выбран дизайн, включающий три группы, чтобы четко обозначить различие между результатами, обусловленными эффективностью нового препарата или увеличением длительности химиотерапии. Проверяться гипотеза о том, что одновременное или последовательное применение капецитабина со схемой ЕС + доцетаксел в составе неоадьювантной химиотерапии может повысить частоту пПР первичной опухоли.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цели

Основной задачей рандомизированной части исследования было сравнить частоту пПР на фоне использования режима ЕС + доцетаксел с одновременным применением капецитабина или без него, а также эффективность одновременного и последовательного применения капецитабина у пациенток с первичным раком молочной железы независимо от лечения трастузумабом.

Дополнительные задачи включали оценку частоты сохранения молочной железы, сравнение частоты противоопухолевого ответа после 4 циклов ЕС и после окончания химиотерапии (на момент выполнения операции), определение пПР у больных с T4a–d стадией заболевания, частоту выполнения биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛ) перед началом химиотерапии и во время операции (в первом случае — с целью отбора пациенток для неоадьювантной химиотерапии, во втором — чтобы избежать подмышечной лимфодиссекции), а также оценку токсичности и соблюдения протокола. Данные длительного наблюдения и результаты лечения больных с HER2-позитивным раком молочной железы будут опубликованы позднее.

Отбор пациенток

В исследование включали женщин с одно- или двусторонним первичным раком молочной железы, не получавших ранее лечения, после подписания ими информированного согласия. Диагноз рака молочной железы необходимо было подтвердить с помощью гистологического исследования материала, полученного путем пункционной биопсии. Статус HER2 оценивали с помощью тест-системы Herceptest (Dako, Глоstrup, Дания) или методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Размер опухоли должен был составлять 2 см и более при пальпации или 1 см и более при УЗИ; требовалось, чтобы у опухолевых очагов можно было определить два взаимно перпендикулярных диаметра, предпочтительно с помощью УЗИ. В исследование включали женщин со всеми стадиями заболевания, при которых показана адьювантная химиотерапия (например, местнораспространенный рак cT4 или cT3; опухоли без рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП); опухоли РЭ+, РП+ и cN+ [для стадии cT2] или pN_{SLN}+ [для стадии cT1]). Другие критерии включения: возраст старше 18 лет, общее состояние по шкале Карновского 80 % и более, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни минимум 10 лет независимо от онкологического диагноза, нормальная функция сердца по данным ЭКГ и эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка 55 % и более), отсутствие отдаленных метастазов (по результатам скинтиграфии костей, рентгенографии грудной клетки, УЗИ и/или КТ брюшной полости), нормальные показатели общего анализа крови и нормальная функция почек.

Критериями исключения служили: лучевая или химиотерапия по поводу любого онкологического заболевания; беременность или лактация; наличие моторной или сенсорной нейропатии II степени и выше по классификации Национального института рака США (NCI); наличие в анамнезе злокачественной опухоли (не меланомы), лечение которой завершено менее 5 лет назад; стойкая сердечная недостаточность или подозрение на нее (> I класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); ишемическая болезнь сердца; наличие в анамнезе инфаркта миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД > 160/90 мм рт. ст. на фоне лечения двумя антигипертензивными препаратами) или нарушений ритма, требующих постоянного лечения; наличие в анамнезе серьезных неврологических или психических нарушений; активная инфекция на момент исследования; язвенная болезнь в стадии обострения; нестабильный или инсулинозависимый сахарный диабет типа 2; плохое общее состояние; противопоказания к кортикостероидам; одновременное лечение половыми гормонами, вирусостатическими препаратами, экспериментальными лекарственными средствами или применение другой противоопухолевой терапии; гиперчувствительность к исследуемым препаратам; дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.

Лечение

Всем больным проводили 4 цикла ЕС (эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.). Ответ в середине курса химиотерапии оценивали преимущественно по результатам УЗИ на 3-й неделе 4-го цикла. После этого пациенткам рандомизированно назначали доцетаксел 100 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла, 4 цикла (ЕС + доцетаксел); либо доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла, 4 цикла + капецитабин по 900 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла, 4 цикла (ЕС + ТХ); либо доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла, 4 цикла, далее капецитабин по 900 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла (ЕС + Т-Х). Для вторичной профилактики фебрильной нейтропении назначали пэгфилграстим или филграстим и ципрофлоксацин. В случае прогрессирования опухоли во время химиотерапии введение исследуемых препаратов прекращали.

В период с 21-го по 35-й день после окончания курса химиотерапии была запланирована операция. Проведение БСЛ допускалось у больных с опухолью молочной железы не более 2 см и отсутствием поражения лимфоузлов до операции.

Больные с HER2-позитивными опухолями одновременно с цитотоксической терапией получали трастузумаб, начиная с нагрузочной дозы 8 мг/кг внутривенно в 1-й день 1-го цикла ЕС и далее 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед.

Оценка изучаемых показателей

Состояние самой опухоли и регионарных лимфоузлов определяли с помощью пальпации. Гематологические и биохимические показатели оценивали в течение каждого цикла. УЗИ повторяли каждый четный цикл и перед операцией, а маммографию — каждые 4 цикла и также перед операцией.

Патоморфологический ответ оценивали в местном лечебном учреждении в соответствии с модифицированной системой степеней регрессии опухоли¹¹: степень V — отсутствие микроскопических признаков остаточных жизнеспособных клеток опухоли (инвазивной или неинвазивной) в молочной железе и лимфоузлах; степень IV — отсутствие остаточной опухоли в молочной железе, но наличие поражения лимфоузлов; степень III — наличие только остаточной неинвазивной опухоли в молочной железе; степень II — инвазивная опухоль размером не более 5 мм; степень 0–I — прочее (в т. ч. появление новых очагов). Регрессию IV–V степени расценивали как пПР. Все отчеты анализировали централизованно в офисе German Breast Group.

Клинический полный ответ (кПО) определяли при отсутствии признаков опухоли в молочной железе по результатам УЗИ или, если данное исследование не проводилось, по результатам маммографии либо физикального исследования. Уменьшение произведения двух взаимно перпендикулярных диаметров на 50 % и более расценивали как частичный ответ (ЧО), увеличение опухоли на 25 % и более или образование нового опухолевого очага — как прогрессирование заболевания (ПЗ), а сохранение клинической картины — как стабилизацию (С).

Молочную железу считали сохраненной, если окончательным вариантом оперативного вмешательства была туморэктомия, сегментэктомия или квадрантэктомия. Токсичность оценивали на основании общих терминологических критериев нежелательных явлений NCI, версия 3.0.

Статистический анализ

В анализ эффективности были включены все больные, прошедшие рандомизацию после 4 циклов ЕС. В анализе безопасности приняли участие все пациентки, которые начали получать ЕС (рис. 1).

Для сравнения эффективности и токсичности лечения между группами для каждого показателя вычисляли двусторонние значения *p* по критерию Пирсона или точному критерию Фишера. Для показателей эффективности вычисляли 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ). Случаи, в которых данные об ответе на лечение отсутствовали, рассматривали как отсутствие ответа. Вторичный анализ чувствительности основного оцениваемого показателя выполнен у 1168 больных, которые получили полный курс лечения согласно рандомизации и у которых имелись результаты патоморфологического исследования.

На основании полученных ранее результатов исследования GerardDuo⁶ с частотой пПР 14 % при лечении доксорубицином и комбинацией циклофосамид + доцетаксел, исследования TECHNO (Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin Neoadjuvant)⁷ с частотой пПР 20,5 % для химиотерапии + трастузумаб, а также принимая распространенность HER-2-позитивных опухолей за 33 %, рассчитанная частота пПР в группе, получавшей ЕС + доцетаксел, составила 17 %. При одновременном или последовательном добавлении капецитабина предполагали повышение частоты пПР до 23,5 % с отношением шансов 1,5. Для выявления этого эффекта установлен требуемый размер группы 479 пациенток. Частота выбывания в ходе лечения ЕС принята приблизительно за 6 %. Поэтому общий размер выборки должен был составить минимум

1500 больных (в соответствии с программой nQuery Advisor, Stat-soft, Витценхаузен, Германия). Проведен один заранее запланированный промежуточный анализ эффективности, который включал 300 получивших лечение больных, однако он не соответствовал заранее определенному критерию прекращения исследования на уровне *p* < 0,001.

Распределение больных по группам в соотношении 1:1:1 выполняли с учетом места проведения исследования, клинического ответа после 4 циклов ЕС, статуса HER2, РЭ и РП, а также стадии заболевания. Протокол был проверен всеми местными комитетами по этике. Проведение исследования контролировалось независимым комитетом по мониторингу данных. Регистрационный номер исследования (на сайте: Clinicaltrials.gov) NCT00288002.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные

Исследование начато в августе 2005 г. В течение 15 мес. было включено 1509 больных из 115 медицинских учреждений Германии (см. рис. 1). 1421 пациентка закончила 4 цикла ЕС; они были рандомизированы на группы, получавшие доцетаксел (*n* = 471), ТХ (*n* = 471) и Т-Х (*n* = 479). На момент рандомизации (т. е. после проведения 4 циклов ЕС) у 98 (6,9 %) женщин уже наступил кПО, у 918 (64,6 %) — ЧО и у 405 (28,4 %) — С. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана размера опухоли по

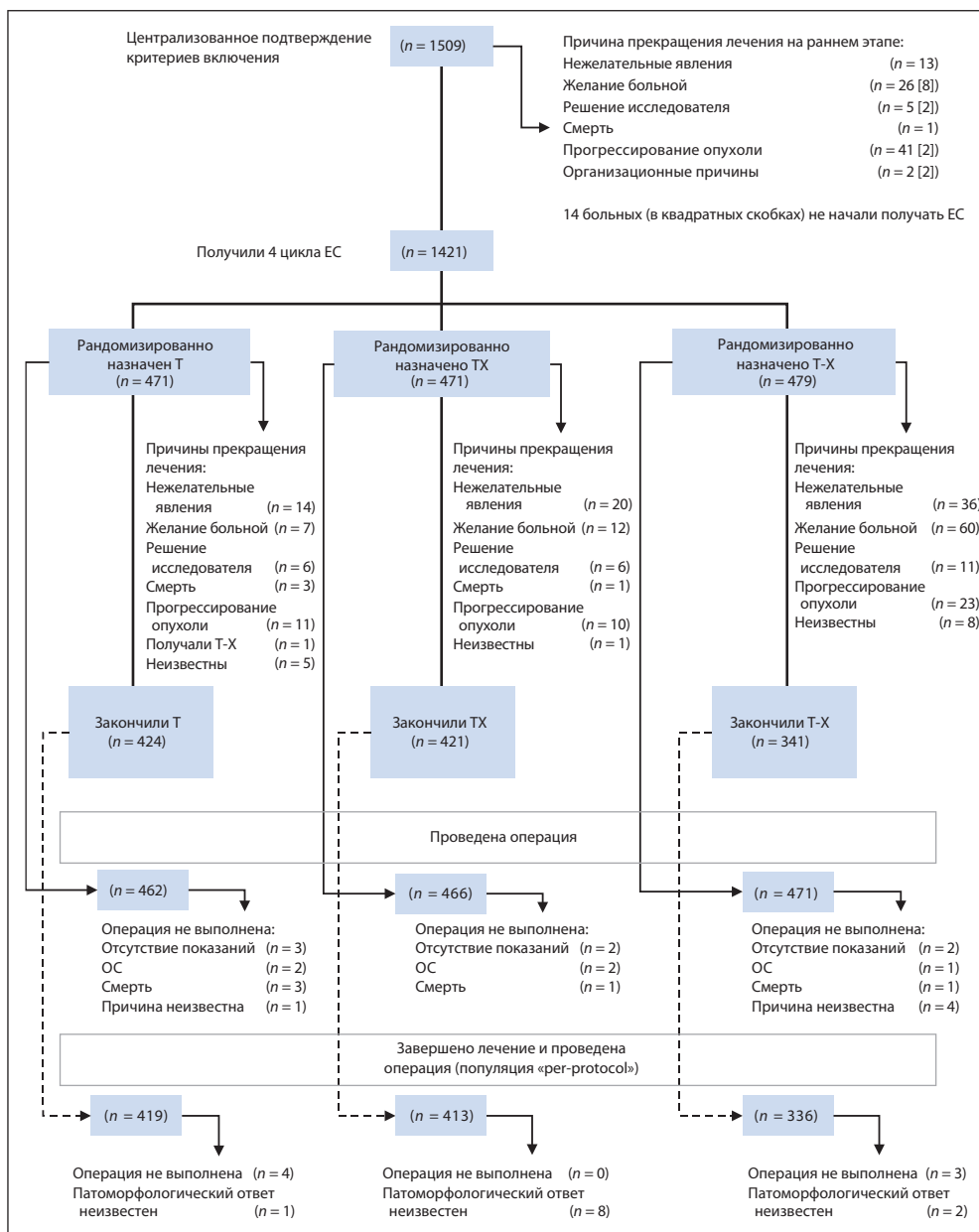


Рис. 1. Диаграмма CONSORT. В целом 1509 больных зарегистрированы и начали получать первый цикл эпирубицин + циклофосфамид (ЕС). После 4 циклов ЕС 1421 пациентка участвовала в рандомизации (популяция «intent-to-treat»); 1168 женщин включены в анализ чувствительности, т. к. им проведены курс химиотерапии и операция согласно протоколу. Т — доцетаксел; ТХ — доцетаксел + капецитабин; Т-Х — доцетаксел с последующим назначением капецитабина; ОС — отзыв согласия

Таблица 1. Исходная характеристика всех пациенток

Показатель	Группа							
	ЕС (n = 74)		ЕС + доцетаксел (n = 471)		ЕС + ТХ (n = 471)		ЕС + Т-Х (n = 479)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, лет								
< 40	10	13,6	71	15,1	68	14,4	73	15,2
40–49	22	29,7	185	39,3	153	32,5	157	32,8
50–60	20	27,0	139	29,5	158	33,6	163	34,0
> 60	22	29,8	76	16,1	92	19,5	86	18,0
Медиана	52		49		51		50	
Диапазон	28–77		22–75		23–78		23–77	
Клинический показатель T ^a								
cT1	5	6,8	67	14,2	56	11,9	58	12,1
cT2	49	66,2	266	56,5	269	57,1	271	56,6
cT3	9	12,2	60	12,7	72	15,3	74	15,4
cT4a–c	7	9,5	32	6,8	39	8,3	47	9,8
cT4d	4	5,4	46	9,8	35	7,4	29	6,1
Клинический размер опухоли, мм								
Медиана	40		40		40		40	
Диапазон	10–120		10–120		10–120		10–120	
Максимальный диаметр опухоли при УЗИ, мм								
≤ 20	11	14,9	83	17,6	75	15,9	72	15,0
> 20–50	55	74,3	335	71,2	348	73,9	354	73,9
> 50	4	5,4	32	6,8	30	6,4	30	6,3
Опухоль не определяется	0	0,0	3	0,6	1	0,2	3	0,6
Неизмеряемая опухоль	4	5,4	18	3,8	17	3,6	20	4,2
Фокальность								
Унифокальная	60	81,1	356	75,6	375	79,6	366	76,4
Мультифокальная	7	9,5	50	10,6	42	8,9	47	9,8
Мультицентрическая	7	9,5	65	13,8	54	11,5	66	13,8
Клинический показатель N ^a								
cN0	29	39,2	210	44,6	217	46,1	217	45,3
cN1	38	51,4	228	48,4	220	46,7	244	51,0
cN2	6	8,1	26	5,5	29	6,2	14	2,9
cN3	1	1,4	7	1,5	5	1,1	4	0,8
Тип опухоли								
Инвазивная протоковая (лобулярная)	60	81,1	388	82,4	382	81,1	372	77,7
Инвазивная лобулярная	7	9,5	43	9,1	52	11,0	66	13,8
Другой	7	9,5	40	8,5	37	7,9	41	8,5
Степень злокачественности ^b								
I	1	1,4	13	2,9	17	3,7	13	2,8
II	42	57,5	255	56,2	270	59,3	261	56,5
III	30	41,1	186	40,9	168	37,0	188	40,7
Неизвестна	1		17		16		17	
Статус PЭ, PП, HER2 ^{c,d}								
Отсутствие PЭ и PП	29	39,2	167	35,5	171	36,3	164	34,2
Наличие PЭ и/или PП	45	60,8	304	64,5	300	63,7	315	65,8
HER2-негативные	55	74,3	325	69,0	327	69,4	343	71,6
HER2-позитивные ^e	19	25,7	146	31,0	144	30,6	136	28,4
Отсутствие PЭ, PП и HER2	21	28,4	112	23,8	106	22,5	108	22,5
Ответ после 4 циклов ЕС								
кПО	НП		39	0,3	26	5,5	33	6,9
ЧО	НП		312	66,2	29	63,5	307	64,1
С	НП		120	25,5	146	31,0	139	29,0

Сокращения: НП — неприменимо.

^a TNM (tumor-node-metastasis) — классификация, предложенная Международным союзом по борьбе с раком (International Union Against Cancer).¹²

^b Степень злокачественности по Bloom—Richardson, согласно гистологическим заключениям.¹⁸

^c Иммуногистохимическое окрашивание проводили в соответствии с местной практикой.²

^d Иммуногистохимическое окрашивание или флуоресцентную гибридизацию *in situ* проводили, как описано ранее.²

^e Больные с HER2-позитивными опухолями одновременно получали трастузумаб.

данным пальпации составляла 40 мм (диапазон 10–120 мм). У 78 (16,6 %), 74 (15,7 %) и 76 (15,9 %) пациенток, получавших соответственно ЕС + доцетаксел, ЕС + ТХ и ЕС + Т-Х, была стадия заболевания cT4a–c или cT4. В общей сложности 426 (30 %) больных имели положительный статус HER2 и одновременно получали трастузумаб.

Эффективность

пПР (отсутствие признаков остаточной опухоли, инвазивной или *in situ*, т. е. регрессия степени IV–V) отмечена

у 105 (22,3 %) из 471 пациентки в группе ЕС + доцетаксел, у 92 (19,5 %) из 471 — в группе ЕС + ТХ и у 107 (22,3 %) из 479 — в группе ЕС + Т-Х. Разница в частоте пПР между группами, получавшими схемы с капецитабином и без него, равнялась 2,8 % (95% ДИ –2,4 ... +8,0 %; $p = 0,298$). Разница в частоте пПР при различной длительности лечения (ЕС + ТХ vs ЕС + Т-Х) составила –2,8 % (95% ДИ –8,0 ... +2,4 %; $p = 0,298$) (табл. 2). Анализ чувствительности включал 1168 больных (419 получавших ЕС + доцетаксел, 413 — ЕС + ТХ и 336 — ЕС + Т-Х) и выявил пПР

Таблица 2. Основной и дополнительные оцениваемые показатели в трех группах лечения

Результаты лечения в зависимости от степени регрессии	Группа			p	χ ^{2a}
	A: EC + доцетаксел	B: EC + TX	C: EC + T-X		
Всего больных	471	471	479		
Степень V					
n	89	80	97	0,445	0,197
%	18,9	17	20,3		
Степень IV					
n	16	12	10	0,443	0,638
%	3,4	2,5	2,1		
Степень IV–V					
n	105	92	107	0,298	0,298
%	22,3	19,5	22,3		
Степень III (N–)					
n	32	39	29		
%	6,8	8,3	6,1		
Степень III (N+)					
n	6	3	4		
%	1,3	0,6	0,8		
Степень II					
n	54	56	40		
%	11,5	11,9	8,4		
Степень I					
n	223	234	254		
%	47,3	49,7	53		
Степень 0					
n	40	34	33		
%	8,5	7,2	6,9		
Данные отсутствуют					
n	2	8	4		
%	0,4	1,7	0,8		
Операции не было или нет данных о ней					
n	9	5	8		
%	1,9	1,1	1,7		
Степень патоморфологической регрессии у больных с местнораспространенными опухолями					
сT4a–с					
n	32	39	47		
Степень IV–V					
n	2	5	9	0,446 ^b	0,305
%	6,2	12,9	19,1		
сT4d					
n	46	35	29		
Степень IV–V					
n	2	9	10	0,008 ^b	0,007
%	4,4	19,1	34,4		
Степень патоморфологической регрессии в зависимости от ответа после 4 циклов EC					
кПО					
n	39	26	33		
Степень IV–V					
n	23	16	19	0,836	0,758
%	59,0	61,5	57,6		
ЧО					
n	312	299	307		
Степень IV–V					
n	75	65	79	0,499	0,248
%	24,0	21,7	25,7		

(окончание в следующей колонке)

Таблица 2. Основной и дополнительные оцениваемые показатели в трех группах лечения (окончание)

Результаты лечения в зависимости от степени регрессии	Группа			p	χ ^{2a}
	A: EC + доцетаксел	B: EC + TX	C: EC + T-X		
С					
n	120	146	139		
Степень IV–V					
n	7	11	9	0,583	0,739
%	5,8	7,5	6,5		
Клинический ответ на момент операции					
n	471	471	479		
кПО					
n	114	102	134		
%	24,2	21,7	28,0		
ЧО					
n	269	283	238		
%	57,1	60,1	49,7		
кПО + ЧО					
n	383	385	372	0,867	0,118
%	81,3	81,7	77,7		
С					
n	71	70	74		
%	15,1	14,9	15,4		
ПЗ					
n	12	15	25		
%	2,5	3,2	5,2		
Не оценивали					
n	5	1	8		
%	1,1	0,2	1,7		
Вид операции					
n	471	471	479		
Лампэктомия					
n	102	94	98		
%	21,7	20,0	20,5		
Сегментарная резекция					
n	156	168	152		
%	33,1	35,7	31,7		
Квадрантная резекция					
n	55	47	48		
%	11,7	10,0	10,0		
Неуточненная ОСО					
n	6	6	6		
%	1,3	1,3	1,3		
Всего ОСО					
n	319	315	304	0,781	0,270
%	67,8	66,9	63,5		
Мастэктомия					
n	141	149	166		
%	29,9	31,6	34,7		
Вид операции неизвестен					
n	2	2	1		
%	0,4	0,4	0,2		
Операции не было или нет данных о ней					
n	9	5	8		
%	1,9	1,0	1,6		

Сокращения: ОСО — органосохраняющая операция.
^a Критерий Пирсона.
^b Точный критерий Фишера, т. к. размер группы менее 5 пациентов.

соответственно у 99 (23,6 %), 84 (20,3 %) и 89 (26,5 %) участниц (p = 0,252 при сравнении режимов с капецитабином и без него; p = 0,366 при сравнении режимов различной длительности). Остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах (степень регрессии III+V [урN–]) не обнаружено у 25,7, 25,3 и 26,3 % больных в каждой из трех групп соответственно. У больных с T4d

(воспалительными) опухолями пПР чаще наступала на фоне режима EC + TX (по сравнению с EC + доцетаксел) и EC + T-X (по сравнению с EC + TX) (см. табл. 2). Частота пПР в группах EC + доцетаксел, EC + TX и EC + T-X у больных с HER2-негативным раком составила 17,6, 14,4 и 17,5 %, а с HER2-позитивным — 32,7, 31,3 и 34,6 % соответственно.

Таблица 3. Результаты биопсии сторожевого лимфоузла до и после неoadъювантной химиотерапии

БСЛ	Группа							
	ЕС + доцетаксел		ЕС + ТХ		ЕС + Т-Х		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В начале исследования	24	5,1	20	4,2	26	5,4	70	4,9
Отрицательная	15	62,5	9	45,0	17	65,4	41	58,6
Положительная	7	29,2	11	55,0	9	34,6	27	38,6
Не поддающаяся оценке	2	8,3	0	0,0	0	0,0	2	2,9
Во время операции	99	21,0	112	23,8	122	25,5	333	23,4
Отрицательная	68	68,7	80	71,4	85	69,7	233	70,0
Положительная	25	25,3	28	25,0	32	26,2	85	25,5
Не поддающаяся оценке	6	6,1	4	3,6	5	4,1	15	4,5
Только подмышечная лимфодиссекция	40	8,5	53	11,2	54	11,3	147	10,3

У 58 пациенток с кПО после терапии ЕС частота пПР была равна 59,2 %. У больных с ЧО и С, достигнутыми после 4 циклов ЕС, частота пПР снизилась соответственно до 23,9 и 6,7 %. При сравнении пациенток с кПО, получавших и не получавших капецитабин, а также больных с одновременным и последовательным его применением разницы в частоте пПР не выявлено (см. табл. 2).

кПО или ЧО зафиксированы у 383 (81,3 %), 385 (81,7 %) и 372 (77,7 %) больных в каждой из трех групп соответственно (разница между ЕС + доцетаксел и ЕС + ТХ составила 0,4 %, 95% ДИ -5,4 ... +4,5 %, $p = 0,867$; разница по длительности лечения равнялась -4,1 %, 95% ДИ -1,0 ... +9,2 %, $p = 0,118$) (см. табл. 2).

В общей сложности после системной терапии прооперировано 1399 (98,5 %) больных. Сохранить молочную железу удалось в 67,7, 66,9 и 63,5 % случаев соответственно в каждой из трех исследуемых групп (разница по применению капецитабина составила -0,8 %, 95% ДИ -6,9 ... +5,2 %, $p = 0,781$; разница по длительности лечения равнялась -3,4 %, 95% ДИ -9,5 ... +2,7 %, $p = 0,270$).

БСЛ перед началом химиотерапии проведена 70 (4,9 %) больным. Из них у 41 (58,6 %) женщины лимфоузлы не были поражены, тем не менее в этих случаях рассматривалось применение неoadъювантной химиотерапии. После удаления первичной опухоли БСЛ выполнена 333 (23,4 %) участницам. Результаты этой процедуры позволили избежать подмышечной лимфодиссекции у 147 (10,3 %) пациенток (табл. 3). Основными целями неoadъювантной химиотерапии были эрадикация заболевания, повышение частоты сохранения молочной железы и получение информации об эффективности новых схем (табл. 4).

Таблица 4. Цель неoadъювантной химиотерапии и ее результат

Цель	Больные		Результат	Цель достигнута	
	абс.	%		абс.	%
Исчезновение признаков заболевания	944	66,4	пПР; регрессия IV-V степени	214	22,7
Сохранение молочной железы	915	64,4	Туморэктомия/ сегментэктомия	660	72,1
Стремление избежать мастэктомии	714	50,2	Молочная железа сохранена	507	71,0
Получение данных об эффективности лечения	871	61,3	кПО/ЧО через 4 цикла ЕС	633	72,7
Другое	38	2,7	НП		
Неизвестно	3	0,2	НП		

Сокращения: НП — неприменимо.

Соблюдение протокола

Средняя кумулятивная доза доцетаксела в группах ЕС + доцетаксел, ЕС + ТХ и ЕС + Т-Х равнялась 92,4, 68,1 и 71,3 мг/м², что соответствовало 92,4, 90,8 и 95,1 % запланированной дозы для каждой группы. Средняя кумулятивная доза капецитабина была равна 1645 мг/м² в группе ЕС + ТХ и 1335 мг/м² в группе ЕС + Т-Х, что соответствовало 81,2 и 74,2 % запланированной дозы.

Безопасность

Наиболее частым гематологическим нежелательным явлением была нейтропения, частота которой во всех трех группах была близкой (78–81 %). Тем не менее частота фебрильной нейтропении оказалась выше в группе ЕС + ТХ (10,4 %), чем в других двух группах (5,2 и 5,9 %). Одновременное применение капецитабина и доцетаксела также привело к более частому возникновению стоматита, мукозита, диареи, ладонно-подошвенного синдрома и поражению ногтей, но реже вызывало отеки. Профили токсичности схем ЕС + доцетаксел и ЕС + Т-Х сопоставимы (табл. 5).

В ходе лечения умерло 6 пациенток (4 — в результате сепсиса, 1 — в результате прогрессирования заболевания и 1 — по неустановленной причине) (см. рис. 1). Кроме того, одна больная из группы ЕС + доцетаксел умерла после операции в связи с развитием острой печеночной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье представлены результаты первого, насколько нам известно, проспективного рандомизированного исследования, в котором изучали последовательное добавление капецитабина к схемам, содержащим антрациклины и таксаны. Для участия в исследовании в Германии набрано 1509 больных. Исходные характеристики пациенток сравнимы с таковыми в предыдущих исследованиях, посвященных неoadъювантной химиотерапии.

Контрольная группа ЕС + доцетаксел выбрана на основании результатов предыдущих исследований неoadъювантной химиотерапии.^{3,4} С учетом ранее полученных данных^{6,7} предполагалось, что частота пПР в этой группе составит 17 %, но в реальности этот показатель оказался еще выше. Данный факт можно объяснить более редким прекращением лечения (10 % в GeparQuattro vs 23,2 % в GeparDuo) или же большей длительностью применения трастузумаба (от 24 до 36 нед. в GeparQuattro vs 12 нед. в TECHNO).

Разницы в частоте пПР между схемами с одновременным и последовательным применением капецитабина, а также схемой без него не обнаружено. Эти данные подтверждаются результатами, полученными при анализе дополнительных показателей эффективности — частоты сохранения молочной железы и патоморфологического ответа в подгруппах с разным ответом в середине курса химиотерапии.

В настоящее исследование включались больные как с HER2-негативными, так и HER2-позитивными опухолями. Несмотря на то что рандомизация была стратифицирована по статусу HER-2, этот статус мог бы исказить общий результат исследования. Однако, если проанализировать отдельно эффект капецитабина в обеих группах, выделенных по статусу HER2, то разницы в частоте пПР между ними не обнаруживается.

При добавлении капецитабина необходимо снизить дозу доцетаксела на 25 %, чтобы обеспечить переносимость схемы. При использовании меньшей дозы доцетак-

Таблица 5. Нежелательные явления III–IV степени по CTCAE

Нежелательное явление	Число больных в группе, %				<i>p</i> ^a	
	EC (<i>n</i> = 74)	A: EC + доцетаксел (<i>n</i> = 471)	B: EC + TX (<i>n</i> = 471)	C: EC + T-X (<i>n</i> = 479)	A vs B	B vs C
Анемия	2,7	6,6	5,7	5,8	0,511	0,989
Тромбоцитопения	1,3	2,3	2,1	4,2	0,591	0,191
Лейкопения	36,5	69,9	66,5	60,8	0,355	0,096
Нейтропения	68,9	79,0	81,3	77,9	0,384	0,270
Фебрильная нейтропения	5,4	5,9	10,4	5,2	0,017	0,003
Инфекция без нейтропении	0,0	0,2	0,0	0,2	1,000	1,000
Тошнота	13,5	11,9	10,8	13,8	0,681	0,169
Рвота	1,3	3,6	4,0	4,2	0,738	1,000
Диарея	0,0	1,9	6,2	3,5	0,001	0,07
Стоматит	2,7	3,8	6,8	1,9	0,058	< 0,001
Мукозит (другой)	4,1	2,3	4,7	0,8	0,075	< 0,001
Дисфагия	0,0	1,3	1,7	0,6	0,605	0,141
Конъюнктивит	0,0	1,7	1,1	1,5	0,421	0,773
Аллергическая реакция	1,3	0,4	0,8	1,3	0,452	0,753
Отек	0,0	2,3	0,0	1,7	0,001	0,008
Слабость	0,0	8,1	8,1	8,6	1,000	0,815
Ладонно-подошвенный синдром	0,0	4,7	21,4	5,6	< 0,001	< 0,001
Патология ногтей	1,3	1,7	4,9	2,3	0,009	0,036
Кардиотоксичность	0,0	0,2	0,4	0,4		
Сенсорная нейропатия	0,0	2,1	1,5	1,9	0,626	0,802
Лихорадка без нейтропении	0,0	1,3	0,4	0,4	0,287	1,000
Приливы	0,0	2,3	1,7	3,3	0,499	0,147

Сокращения: CTCAE — общие терминологические критерии нежелательных явлений NCI.
^a Точный критерий Фишера.

села (75 мг/м²) в исследовании, посвященном метастатическому раку молочной железы, время до прогрессирования было почти таким же, как и при дозе 100 мг/м². Однако при использовании более высокой дозы частота ответа значительно увеличилась.¹⁴ В базовом исследовании, посвященном применению TX при метастатическом раке молочной железы, доза доцетаксела также была снижена до 75 мг/м², но суточная доза капецитабина составляла 2500 мг/м².¹⁰ Проведение очередного цикла было отсрочено в 27 % случаев, капецитабин отменен в 34 % случаев. Поэтому в повседневной практике данная схема не применяется широко, несмотря на преимущество в отношении выживаемости. Результаты ретроспективного анализа показали, что у пациенток, получавших в ходе 2-го цикла дозу капецитабина меньше планируемой, эффективность схемы TX была такой же, как и у больных, у которых дозу капецитабина не меняли.¹⁵ В связи с этим в большинстве исследований адьювантной и неоадьювантной химиотерапии стали использоваться более низкие суточные дозы капецитабина (1650–1800 мг/м²),¹⁶ хотя остается неясным, эквивалентно ли изначальное применение более низкой дозы ее снижению из-за токсичности.

При сравнении группы 36-недельной химиотерапии (EC + T-X) и 24-недельных групп (EC + доцетаксел и EC + TX) различий в частоте пПР не отмечено. Анализ чувствительности выявил статистически незначимое преимущество более длительного лечения при условии соблюдения режима терапии. Интенсивность дозы в группе EC + T-X снижена за счет частого прерывания лечения, вызванного в основном тем, что большинство больных предпочитают закончить лечение после 4 циклов доцетаксела. Этим можно объяснить, почему в данной группе не достигнута более высокая частота пПР. Подобные же результаты наблюдали в других исследованиях, сравнивавших более короткие и более длительные курсы химиотерапии.^{3,6} Схемы неоадьювантной химиотерапии с различной длительностью изучались еще в 4 исследованиях.^{3,6,17,18} Однако в них сравнивали либо схемы с разным количеством циклов одних и тех же препаратов и, следова-

тельно, их разными кумулятивными дозами (6 vs 8 циклов доцетаксела, доксорубина и циклофосфида [TAC]; 3 vs 6 циклов эпирубина и доцетаксела [ET]), либо интенсивные (dose-dense, dd) и обычные схемы химиотерапии (интенсивная комбинация доксорубин + доцетаксел [ddAT] vs комбинация доксорубин + циклофосфамид с дальнейшим введением доцетаксела [AC]; интенсивная комбинация эпирубин + циклофосфамид [ddEC] vs комбинация циклофосфамид, эпирубин и фторурацил [CEF]). Результаты этих исследований в отношении частоты пПР весьма неоднородны. Поэтому в исследовании GeparQuattro мы применили дизайн с тремя группами для контроля двух разнородных переменных: длительность лечения и количество химиопрепаратов.

Известно, что одновременное применение капецитабина и доцетаксела может усилить токсичность. Токсичность последовательного применения доцетаксела и капецитабина меньше, чем одновременного, но практически соответствует токсичности более высокой дозы доцетаксела. Эти данные подтверждают предположение о том, что для длительного лечения должна подбираться адекватная комбинация с приемлемой по переносимости дозой препаратов. Однако увеличение длительности лечения может привести к более частому его прерыванию, в основном по требованию пациентки, что и наблюдалось в настоящем исследовании.

Подведем итог: одновременное и последовательное включение капецитабина в схему неоадьювантной химиотерапии EC + доцетаксел не повышает эффективность к моменту операции, но сопровождается увеличением токсичности. В связи с этим оно не рекомендовано до тех пор, пока не будут получены отдаленные результаты настоящего или других исследований, таких как NSABP B-40 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), в котором сравнивается доцетаксел с последующим применением комбинации доксорубин + циклофосфамид [T-AC], доцетаксел + капецитабин с последующим применением доксорубина и циклофосфида [TX-AC] и доцетаксел + гемцитабин-AC в комбинации с бевацизумабом и без него.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

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

Работа по найму или руководство: Нет
Консультант или советник: Sibylle Loibl, sanofi-aventis (C), Roche (C); Jens Huober, Roche (C), sanofi-aventis (C); Claus Hanusch, sanofi-aventis (C); Andreas du Bois, Roche (C); Christoph Thomssen, Hoffmann-La Roche (C), sanofi-aventis (C), Pfizer (C)
Владелец акций: Нет
Гонорары: Gunter von Minckwitz, sanofi-aventis, Roche; Sibylle Loibl, sanofi-aventis, Roche; Peter A. Fasching, Pfizer, AstraZeneca, Novartis; Jens Huober, sanofi-aventis, GlaxoSmithKline, Roche; Hans Tesch, Roche, sanofi-aventis; Ingo Bauerfeind, sanofi-aventis, Pfizer, Roche; Claus Hanusch, sanofi-aventis; Andreas du Bois, Roche; Jens-Uwe Blohmer, sanofi-aventis, Roche; Christoph Thomssen, sanofi-aventis, Hoffmann-La Roche, Pfizer; Serban Dan Costa, Roche, sanofi-aventis; Christian Jackisch, Roche; Manfred Kaufmann, Pfizer, sanofi-aventis, Roche, AstraZeneca, Novartis, Amgen; Michael Untch, Roche
Средства на исследование: Gunter von Minckwitz, sanofi-aventis, Roche; Peter A. Fasching, AstraZeneca, Novartis; Jens Huober, GlaxoSmithKline; Christoph Thomssen, Hoffmann-La Roche, sanofi-aventis, Pfizer
Обязательство эксперта: Нет
Другие компенсации: Christoph Thomssen, Hoffmann-La Roche, Pfizer, sanofi-aventis.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl, Keyur Mehta, Michael Untch

Административная поддержка: Gunter von Minckwitz

Предоставление материалов исследования или больных: Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Michael Untch

Сбор и обработка данных: Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Keyur Mehta, Michael Untch

Анализ и интерпретация данных: Gunter von Minckwitz, Sibylle Loibl, Keyur Mehta

Подготовка рукописи: Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Keyur Mehta, Michael Untch

Окончательное одобрение рукописи: Gunter von Minckwitz, Mahdi Rezai, Sibylle Loibl, Peter A. Fasching, Jens Huober, Hans Tesch, Ingo Bauerfeind, Jorn Hilfrich, Holger Eidtmann, Bernd Gerber, Claus Hanusch, Thorsten Kuhn, Andreas du Bois, Jens-Uwe Blohmer, Christoph Thomssen, Serban Dan Costa, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Keyur Mehta, Michael Untch

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 24:1940-1949, 2006

2. Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie e.V.: Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer: Complete guideline of the AGO Breast Commission 2008. http://www.ago-online.de/index.php?lang=de&site=mamma_guide_08_1_1&topic=mamma_guide

3. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al: Intensified neoadjuvant chemotherapy in earlyresponding breast cancer: Phase III randomized Gepar-Trio study. *J Natl Cancer Inst* 100:552-562, 2008

4. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al: Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: Phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 100:542-551, 2008

5. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165-4174, 2003

6. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubi-

cin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPAR-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23:2676-2685, 2005

7. Untch M, Stoeckl D, Konencny G, et al: A multicenter phase II study of preoperative epirubicin, cyclophosphamide (EC) followed by paclitaxel (P) plus trastuzumab (T) in Her2 positive primary breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005

8. Untch M, Tjulandin S, Jonat W, et al: Evaluation of first-line trastuzumab in combination with epirubicin/cyclophosphamide for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December, 13-16, 2007

9. Gelmon K, Chan A, Harbeck N: The role of capecitabine in first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 11:42-51, 2006 (suppl 1)

10. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823, 2002

11. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, et al: Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy [in German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 54:552-558, 1994

12. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al: Phase III trial comparing three doses of docetaxel

for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 24:4963-4970, 2006

13. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, et al: Detailed analysis of a randomized phase III trial: Can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17:1379-1385, 2006

14. Wardley A: Capecitabine: Expanding options for the treatment of patients with early or locally advanced breast cancer. *Oncologist* 11:20-26, 2006 (suppl 1)

15. Steger GG, Kubista E, Hausmaninger H, et al: Six versus three cycles of epirubicin/docetaxel + G-CSF in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 22:15s, 2004 (suppl; abstr 553)

16. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al: Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 21:843-850, 2003

17. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours* (ed 6). Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2002

18. Bloom HJ, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1,409 cases, of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 11:359-377, 1957



Значение лимфаденэктомии при распространенном раке яичников: анализ результатов трех проспективных рандомизированных многоцентровых исследований III фазы

Andreas du Bois, Alexander Reuss, Philipp Harter, Eric Pujade-Lauraine, Isabelle Ray-Coquard, Jacobus Pfisterer

Departments of Gynecology and Gynecologic Oncology, Dr Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden; Coordinating Centre for Clinical Trials, University Marburg, Marburg; Department of Gynecology, Städtisches Klinikum, Solingen, Germany; Department of Oncology, Hôpital Hotel-Dieu, Paris; and Department of Oncology, Centre Leon Berard and Laboratoire Sante, Individu, Societe 4129, Lyon, France.

Получено 30 июля 2009 г.; одобрено 8 декабря 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 1 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от имени Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom и Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens.

Упомянутые в данной статье международные исследования III фазы проведены при поддержке Bristol-Myers Squibb, Pfizer и GlaxoSmithKline.

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Andreas du Bois, MD, PhD, Dr Horst Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard-Str 100, D-65199 Wiesbaden, Germany; e-mail: prof.dubois@googlemail.com.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2810-1733/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3617

РЕФЕРАТ

Цель

Стандартное лечение распространенного рака яичников (РЯ) — операция, затем химиотерапия на основе таксанов и производных платины. Прогностическому значению полной циторедукции при этом заболевании посвящено множество публикаций; однако влияние системной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии на выживаемость больных с учетом биологических особенностей опухоли изучено недостаточно.

Характеристика больных и методы исследования

В настоящей статье представлены результаты статистического анализа трех проспективных рандомизированных клинических исследований (№ 3, 5 и 7), проведенных с 1995 по 2002 г. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom и кававшихся эффективности химиотерапии на основе препаратов платины и таксанов при распространенном РЯ.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 1924 больных. Лимфаденэктомия статистически значимо повышала выживаемость при отсутствии макроскопических остаточных опухолей. Медиана продолжительности жизни больных, перенесших операцию с лимфаденэктомией и без нее, равнялась 103 и 84 мес., а 5-летняя выживаемость — 67,4 и 59,2 % соответственно ($p = 0,0166$). Многофакторный анализ подтвердил статистически значимое влияние лимфаденэктомии на общую выживаемость (ОВ; отношение рисков [ОР] 0,74; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,59–0,94; $p = 0,0123$). При небольших остаточных опухолях (до 1 см) влияние лимфаденэктомии на ОВ едва достигало статистической значимости (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–1,00; $p = 0,0497$). У пациенток с небольшими остаточными опухолями и подозрением на наличие метастазов в лимфоузлах (по данным клинической оценки) лимфаденэктомия увеличила 5-летнюю ОВ на 16 % ($p = 0,0038$, лог-ранговый критерий).

Заключение

Лимфаденэктомия при распространенном РЯ может быть эффективной преимущественно у больных, у которых достигнута полная циторедукция в пределах брюшной полости. Эту гипотезу следует проверить в крупных проспективных рандомизированных исследованиях.

J Clin Oncol 28:1733-1739. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической смертности женщин рак яичников (РЯ) занимает 5-е место и остается наиболее частой причиной летальности от злокачественных опухолей женских половых органов в США и странах Европы.^{1,2} Лечение распространенного РЯ начинают с операции, заключающейся в полном удалении всех видимых опухолей, а затем проводят полихимиотерапию на основе производных платины и паклитаксела.³ Если медикаментозный этап лечения стандартизован, то хирургический отличается разнообразием, что обусловлено особенностями распространения опухолевого процесса у конкретной пациентки и ее общим состоянием. Следовательно, объем операции и результат лечения

зависят не только от резектабельности опухоли, но и от способности больной перенести обширное хирургическое вмешательство. К другим факторам, влияющим на выбор объема операции, относятся опыт хирурга, техническое и другое оснащение.^{4,5} Обычно результат хирургического лечения больных РЯ рассматривают с учетом размера остаточной опухоли. Циторедукция считается полной, если в брюшной полости не остается видимых невооруженным глазом опухолей. Если какая-либо опухоль остается, ее классифицируют в соответствии с наибольшим диаметром. Согласно определению, оптимальной считается циторедуктивная операция, после которой максимальный размер остаточной опухоли не превышает 1 см, а субоптимальной — если этот размер больше. Влияние

полной и оптимальной циторедукции на прогноз у больных продемонстрировано не только в публикациях, но и в мета-анализах.⁶⁻⁸ Лимфатический путь метастазирования РЯ признан типичным как при ранних, так и поздних стадиях. По данным научных источников, частота метастазов в лимфоузлах, определенная с помощью системной лимфаденэктомии, при всех стадиях РЯ по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) составляет 44–53 %.^{9,10} В проспективном исследовании РЯ, распространенность которого ограничена только областью таза, обнаружено, что частота метастазирования в лимфоузлы по данным системной тазовой и парааортальной лимфаденэктомии составляет 22 %.¹¹ При поздних стадиях этот показатель возрастает до 70 %.¹² Целесообразность системной лимфаденэктомии для тщательного стадирования при раннем РЯ была установлена с помощью анализа проспективного исследования и в крупных сериях эпидемиологических наблюдений.^{13,14} В последних показано, что с лимфаденэктомией связан факт изменения стадии, а также обнаружено положительное влияние этого этапа операции на прогноз у больных с метастазами в лимфоузлах. Таким образом, складывается впечатление, что системное удаление лимфоузлов при РЯ носит не только диагностический, но и лечебный характер. Однако подтвердить эту гипотезу в проспективном рандомизированном исследовании не удалось,¹¹ хотя следует отметить, что оно отличалось недостаточной статистической мощностью в отношении анализа выживаемости.

Обсудим отдельно клинические ситуации, связанные с ролью лимфаденэктомии как этапа в максимально возможном удалении опухолевой массы при РЯ. Во-первых, лимфаденэктомия не принесет пользу больным, у которых диаметр остаточных опухолей больше 1 см. Во-вторых, лимфаденэктомия может улучшить результаты лечения у пациенток с увеличенными лимфоузлами, если она выполнена на фоне полной или почти полной циторедукции. В-третьих, лимфаденэктомия, проведенная больным без клинических признаков поражения лимфоузлов и с небольшими остаточными опухолями, может быть полезной, т. к. уменьшает объем опухолевой ткани, представленной в данном случае микрометастазами в лимфоузлах, которые могут быть резистентны к химиотерапии.¹⁵ Последняя гипотеза проверялась в международном многоцентровом исследовании лимфаденэктомии, в котором показано благоприятное влияние системной лимфаденэктомии на выживаемость без прогрессирования (ВБП).¹² Однако в этом исследовании не обнаружено преимуществ в общей выживаемости (ОВ). В связи с этим некоторые онкогинекологи пришли к выводу, что лимфаденэктомия не может больше считаться стандартным этапом в лечении распространенного РЯ.¹⁶ Этот вывод нельзя признать корректным для больных с полностью удаленными опухолями в брюшной полости, т. к. эта подгруппа была немногочисленной и составляла всего 37 % (159 из 427 пациенток). В международном многоцентровом исследовании лимфаденэктомии установлено, что 28 % клинически неизмененных лимфоузлов содержат метастазы. Другие авторы также обращали внимание на то, что пальпация лимфоузлов во время операции — ненадежный способ определения их метастатического поражения,^{9,17} т. к. размер пораженных и непораженных лимфоузлов может быть одинаковым.^{18,19}

И последнее, у больных с полным удалением видимых опухолей системная лимфаденэктомия теоретически позволяет избавиться от забрюшинных опухолевых очагов и тем самым достичь истинной полной циторедукции. В противном случае у пациенток, которым при распространенном РЯ не выполнена лимфаденэктомия, остаются недиагностированные забрюшинные остаточные опухоли. Ретроспективные

работы и анализ проспективного исследования по химиотерапии поддерживают эту гипотезу, демонстрируя положительное влияние лимфаденэктомии на прогноз при РЯ.²⁰⁻²³ Этот факт подтверждается и анализом информации из базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results.²⁴ Результаты проспективных рандомизированных исследований, посвященных эффективности системной лимфаденэктомии и полной внутрибрюшной циторедукции при распространенном РЯ, все еще недоступны. Поэтому с целью изучить влияние лимфаденэктомии на ВБП и ОВ и определить план дальнейшей научной работы (Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasm protocol) эксперты исследовательской группы Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie решили повторно проанализировать большую выборку больных, которые раньше были включены в три проспективных рандомизированных клинических исследования.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные для настоящего разведочного анализа взяты из трех недавних, следовавших друг за другом проспективных клинических рандомизированных исследований III фазы, посвященных распространенному РЯ, которые были организованы и выполнены Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (см. рис. А1 приложения, доступного только через Интернет).²⁵⁻²⁷ Критерии включения во всех трех исследованиях практически не отличались; их можно найти в литературе.^{7,25-27} Ни в одном из исследований не обнаружено статистически значимого различия между ВБП и ОВ в разных группах. В связи с этим для проведения настоящего анализа мы объединили данные трех исследований.

Данные были получены из историй болезни; их тщательно проверили дважды. Каждую из больных наблюдали до смерти или окончания запланированного периода наблюдения. Согласно исходным протоколам, повышение уровня СА-125 без каких-либо признаков рецидива не расценивалось как прогрессирование, но, как правило, влекло за собой выполнение лучевых исследований, например КТ.

Данные о некоторых больных, первоначально принятых в три исследования, были исключены из настоящей работы по причине несоответствия критериям включения в исходные испытания или в связи с отсутствием полной информации о хирургическом вмешательстве, особенно лимфаденэктомии. Более того, в этот анализ приняты истории болезни только тех пациенток, у которых после циторедуктивных операций не было макроскопических опухолей или имелись небольшие остаточные новообразования с максимальным диаметром от 1 до 10 мм. Пациентки с большими по объему остаточными опухолями исключены из настоящей работы в связи с тем, что им редко выполняют лимфаденэктомию, а если и выполняют, то ожидать положительного эффекта при таком большом распространении заболевания не приходится.

Протокол каждого из трех исследований включал описание предполагаемого объема операции и клинический способ диагностики метастазов в лимфоузлах: пальпация во время хирургического вмешательства или лучевые исследования (КТ, УЗИ) в предоперационный период. Во всех трех протоколах лимфаденэктомия не считалась обязательным этапом операции — удаление тазовых и парааортальных лимфоузлов было лишь рекомендовано при оптимальной циторедукции. Таким образом, хирургическое лечение в трех исследованиях не отличалось единообразием.

После операции хирург записывал в историю болезни особенности лимфаденэктомии и диаметр остаточной опухоли. Эту информацию анализировали в каждой истории болезни, особое внимание обращали на те или иные неточности в протоколах операций и данных патоморфологического исследования.

Мы разделили операции на три группы: без лимфаденэктомии, с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией (если об этом указано в протоколе операции и в патоморфологическом заключении отражено состояние лимфоузлов из обеих анатомических зон), с неполной лимфодиссекцией (если в протоколе указано об удалении только тазовых или только парааортальных лимфоузлов либо в патоморфологическом заключении указано об исследовании хотя бы одного лимфоузла). ОВ и ВБП рассчитаны от даты рандомизации тем же образом, что и в трех исходных исследованиях.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Больные без макроскопических остаточных опухолей (n = 996)		Больные с остаточными опухолями 1–10 мм (n = 946)		Все больные (n = 1942)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы						
Медиана	56,7		58,8		58,0	
Диапазон	19,6–79,8		20,8–83,6		19,6–83,6	
Общее состояние по шкале ECOG, баллы						
0	461	46,3	335	35,4	796	41,0
1	475	47,7	511	54,0	986	50,8
2	60	6,0	100	10,6	160	8,2
Стадия по классификации FIGO						
IIB–IIIA	336	33,7	60	6,3	396	20,4
IIIB	134	13,5	140	14,8	274	14,1
IIIC	464	46,6	593	62,7	1057	54,4
IV	62	6,2	153	16,2	215	11,1
Режим химиотерапии						
ТС	504	50,6	458	48,4	962	49,5
ТС + топотекан	184	18,5	198	20,9	382	19,7
ТС + эпирубицин	206	20,7	157	16,6	363	18,7
Цисплатин + паклитаксел	102	10,2	133	14,1	235	12,1
Гистологический тип						
Серозный рак	687	69,0	739	78,1	1426	73,4
Эндометриоидный рак	122	12,2	65	6,9	187	9,6
Муцинозный/светлоклеточный рак	62	6,2	42	4,4	104	5,4
Смешанные, недифференцированные опухоли, аденокарцинома неуточненная, переходноклеточный рак, другие	125	12,6	100	10,6	225	11,6
Степень дифференцировки						
Нет данных	53	5,3	33	3,5	86	4,4
1	144	14,5	41	4,3	185	9,5
2	337	33,8	330	34,9	667	34,3
3	462	46,4	542	57,3	1004	51,7
Интраоперационный/предоперационный статус ЛУ^a						
Признаков метастазов нет	569	57,1	400	42,3	969	49,9
Подозрение на наличие метастазов	247	24,8	280	29,6	527	27,1
Не указан	180	18,1	266	28,1	446	23,0

Сокращения: ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ТС — карбоплатин и паклитаксел; ЛУ — лимфоузлы.

^a Устанавливался по данным предоперационной лучевой диагностики, включая УЗИ, или на основании данных осмотра и пальпации во время операции.

В статистическом анализе для определения влияния различных прогностических факторов на ОВ и ВБП использованы регрессионная модель Кокса и метод Каплана—Мейера. Все критерии были двусторонними при уровне значимости $p < 0,05$. Другие статистические методы описаны в приложении (доступном только через Интернет).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В трех исследованиях III фазы, проходивших с 1995 по 2002 г., участвовало 3388 больных распространенным РЯ. Из настоящего анализа исключили истории болезни 1446 пациенток в связи с наличием у них крупных остаточных опухолей (максимальный диаметр более 1 см) или из-за отсутствия детального описания операции. Таким образом, в основную анализируемую группу (1) нашей работы вошло 1942 больных, что составляет 57,3 % всех пациенток, первоначально рандомизированных в три исследования (см. рис. А1 приложения, доступного только через Интернет). Группа 2 — это часть группы 1, в которую вошли истории болезни 1496 женщин с полной информацией о клиническом состоянии лимфоузлов, определенном в предоперационный период и интраоперационно (см. рис. А2 приложения, доступного только через Интернет). Ко времени проведения настоящего анализа умерло 982 (51,6 %) больных; у 351 (18,1 %) больной раз-

симальный диаметр более 1 см) или из-за отсутствия детального описания операции. Таким образом, в основную анализируемую группу (1) нашей работы вошло 1942 больных, что составляет 57,3 % всех пациенток, первоначально рандомизированных в три исследования (см. рис. А1 приложения, доступного только через Интернет). Группа 2 — это часть группы 1, в которую вошли истории болезни 1496 женщин с полной информацией о клиническом состоянии лимфоузлов, определенном в предоперационный период и интраоперационно (см. рис. А2 приложения, доступного только через Интернет). Ко времени проведения настоящего анализа умерло 982 (51,6 %) больных; у 351 (18,1 %) больной раз-

Таблица 2. Характеристика лимфаденэктомии и состояние лимфоузлов в группах 1 и 2

Лимфаденэктомия	Группа 1						Группа 2					
	Нет макроскопической остаточной опухоли (n = 996)		Остаточная опухоль 1–10 мм (n = 946)		Все больные (n = 1942)		Без подозрения на метастазы в ЛУ при пред- или интраоперационном обследовании (n = 969)		С подозрением на наличие метастазов в ЛУ при пред- или интраоперационном обследовании (n = 527)		Все больные (n = 1496)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не выполнена	338	33,9	556	58,8	894	46,0	409	42,2	84	15,9	493	33,0
Не в полном объеме ^a	271	27,2	167	17,7	438	22,6	286	29,5	138	26,2	424	28,3
Тазовая и парааортальная ^b	387	38,9	223	23,6	610	31,4	274	28,3	305	57,9	579	38,7

Сокращения: ЛУ — лимфоузлы.

^a Больные с патоморфологическим исследованием тазовых или парааортальных ЛУ (но не тех и других) либо ЛУ другой локализации.

^b Больные, у которых выполнено патоморфологическое исследование ЛУ обеих областей.

вились рецидивы. При медиане наблюдения 56 мес. в живых оставалось 960 (49,4 %) больных. Медиана ВБП и ОВ для группы 1 составила 24 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 23–26 мес.) и 57 мес. (95% ДИ 52–61 мес.) соответственно. Показатели 5-летней ВБП и ОВ для группы 1 равнялись 29,8 и 47,9 % соответственно.

В связи с тем, что мы использовали более строгие критерии отбора, характеристики больных в настоящей работе значительно отличались от таковых в трех исходных исследованиях (табл. 1). Наши критерии подразумевали полное удаление опухолей (таких больных оказалось 996) либо наличие небольших остаточных опухолей, не превышающих 1–10 мм ($n = 946$). Лимфаденэктомия выполнена у 66,1 % больных с полной циторедукцией, т. е. с отсутствием макроскопических остаточных опухолей, и у 41,2 % — с небольшими остаточными опухолями, от 1 до 10 мм (табл. 2); 58,2 % пациенток перенесли полную (тазовую и парааортальную) лимфаденэктомию. В группе 2 лимфаденэктомия выполнена 84,1 % больных с подозрением (на основании клинических данных) на наличие метастазов в лимфоузлах и 57,8 % — без такого подозрения (см. табл. 2). В последних двух подгруппах процент операций с лимфаденэктомией был выше среди больных с полной циторедукцией по сравнению с пациентками с небольшими (1–10 мм) остаточными опухолями (78,3 vs 53,5 % соответственно; $p < 0,001$). Самый высокий процент полной (тазовой и парааортальной) лимфаденэктомии был в подгруппе больных с подозрением на наличие метастазов (на основании клинических данных) в лимфоузлах и отсутствии макроскопической остаточной опухоли (68 %), а наименьший — в подгруппе пациенток без подозрения на метастазы в лимфоузлах и с небольшими остаточными опухолями (16,3 %).

Сравнение 1 (группа 1): лимфаденэктомия и остаточная опухоль

Лимфаденэктомия значимо повышает выживаемость больных, у которых нет макроскопических остаточных опухолей (рис. 1, А). Медиана выживаемости после операций с лимфаденэктомией и без нее равняется 103 и 84 мес., а 5-летняя выживаемость — 67,4 (95% ДИ 63,3–71,2 %) и 59,2 % (95% ДИ 53,1–64,8 %; $p = 0,0166$) соответственно. Результаты лечения после операций с лимфаденэктомией, выполненной не в полном объеме, не имеют статистически значимых отличий от таковых после операций с полной (тазовой и парааортальной) лимфодиссекцией ($p = 0,9465$). Эти оба вида лимфаденэктомии привели к значимому улучшению показателей по сравнению с операциями, во время которых лимфоузлы не удалялись ($p = 0,0406$) (табл. 3).

Влияние лимфаденэктомии на выживаемость у больных с небольшими остаточными опухолями было менее впечатляющим (см. рис. 1, А). Даже сравнение операций с полной лимфаденэктомией (тазовой и парааортальной) с операциями без удаления лимфоузлов выявило незначительную тенденцию в сторону улучшения результатов лечения: медиана выживаемости в этих подгруппах равнялась 41 и 35 мес. ($p = 0,720$) соответственно (см. табл. 3).

Многофакторный анализ показал существенное влияние лимфаденэктомии на ОВ у больных без макроскопических остаточных опухолей (отношение рисков [ОР] 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93; $p = 0,0102$); у больных с небольшими остаточными опухолями статистически значимого отличия не обнаружено (ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,04; $p = 0,1202$) (табл. 4). Тем не менее вид лимфаденэктомии влиял на выживаемость больных как с небольшими остаточными опухолями, так и без таковых. В этих подгруппах мы выявили существенное влияние на выживаемость полной (тазовой

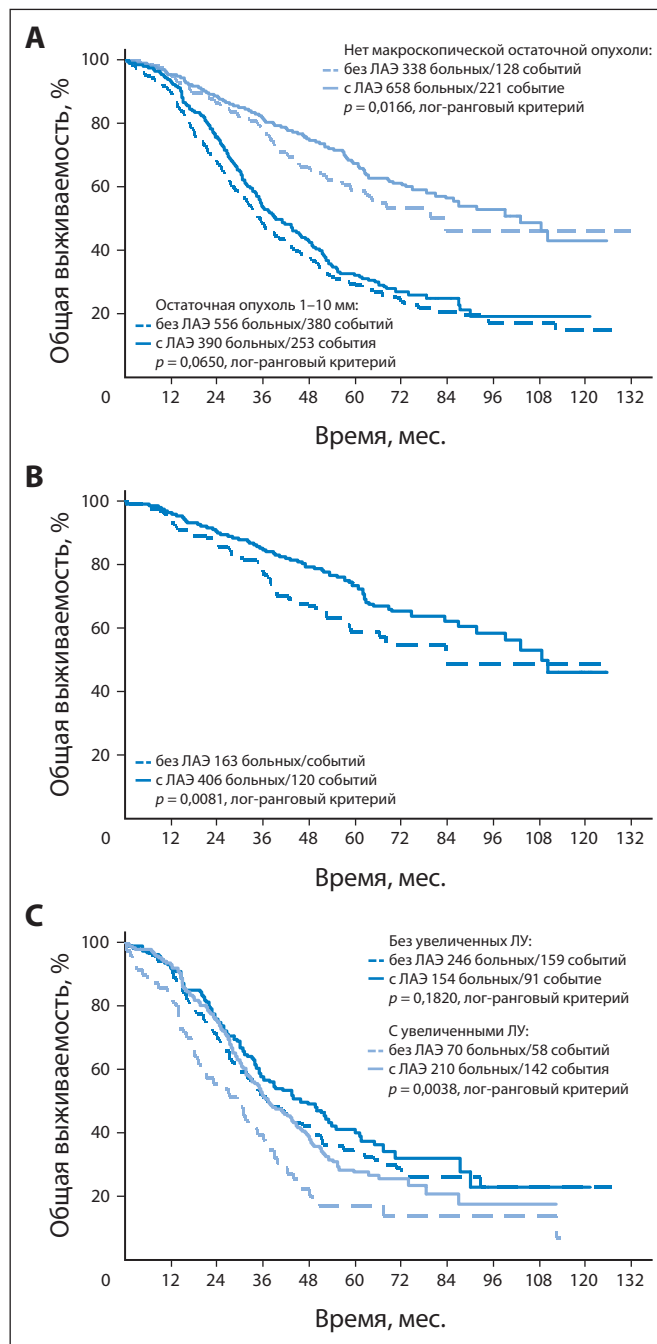


Рис. 1. (А) Общая выживаемость (ОВ) больных, которым выполнена или не выполнена лимфаденэктомия (ЛАЭ), при отсутствии макроскопических остаточных опухолей или с наличием небольших остаточных новообразований от 1 до 10 мм (сравнение 1А; группа 1). (В) ОВ больных после операции с ЛАЭ или без ЛАЭ при отсутствии макроскопических остаточных опухолей и без клинически подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов (ЛУ), что было определено до операции или интраоперационно (сравнение 2А; группа 2). (С) ОВ больных после операции с ЛАЭ или без ЛАЭ с остаточными опухолями от 1 до 10 мм, с клинически подозрительными или неподозрительными ЛУ, что было определено до операции или интраоперационно (сравнение 2А; группа 2)

и парааортальной) лимфаденэктомии по сравнению с неполной. ОР для полной лимфаденэктомии равнялось 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92) и 0,80 (95% ДИ 0,66–0,98) у больных без небольших остаточных опухолей и с таковыми соответственно.

Сравнение 2 (группа 2): лимфаденэктомия и клиническая оценка состояния лимфоузлов

Это сравнение выполнено у пациенток, у которых клиническая оценка состояния лимфоузлов проводилась с помощью методов лучевой диагностики до операции и посредством пальпации во время хирургического вмешательства

Таблица 3. Лимфаденэктомия и выживаемость больных в группах 1 и 2 (одномерный анализ)

Число больных	Без ЛАЭ						Любая ЛАЭ						Полная ЛАЭ (тазовая и парааортальная)						
	ОПЖ, мес.			5-летняя ОВ, %			ОПЖ, мес.			5-летняя ОВ, %			ОПЖ, мес.			5-летняя ОВ, %			
	Медиана	95% ДИ	Доля	Медиана	95% ДИ	Доля	Медиана	95% ДИ	Доля	Медиана	95% ДИ	Доля	Медиана	95% ДИ	Доля	Медиана	95% ДИ	Доля	
Группа 1																			
Больные без макроскопических остаточных опухолей	84	64–НД	59,2	53,1–64,8	103	86–НД	67,4	63,3–71,2	0,0166	103	83–НД	68,0	61,5–73,7	—	—	67,1	61,6–72,0	0,0566	
Больные с остаточными опухолями 1–10 мм	35	32–37	28,9	24,8–33,2	39	35–46	31,9	26,8–37,1	0,0650	38	32–48	31,3	23,7–39,1	41	35–49	32,4	25,6–39,4	0,1626	
Группа 2																			
Больные без подозрения на метастазы в ЛУ при пред- или интраоперационном обследовании	51	43–59	43,6	38,3–48,8	92	75–110	64,2	59,7–68,4	< 0,001	87	69–110	64,2	57,8–69,9	99	70–НД	64,2	57,6–70,1	< 0,001	
Больные с подозрением на метастазы в ЛУ при пред- или интраоперационном обследовании	32	22–39	24,7	15,6–35,0	52	47–57	43,1	37,9–48,2	< 0,001	41	33–52	32,1	23,4–41,0	57	49–74	48,1	41,7–54,1	< 0,001	

Сокращения: ЛАЭ — лимфаденэктомия; ЛУ — лимфоузлы; НД — не достигнут; ОПЖ — общая продолжительность жизни.

^aЗначение *p* для «без ЛАЭ» vs «любого вида ЛАЭ».

^bЗначение *p* для «без ЛАЭ» vs «неполная ЛАЭ» или «тазовая и парааортальная ЛАЭ».

(см. рис. А2 приложения, доступного только через Интернет). В группе 2 мы провели отдельный анализ влияния лимфаденэктомии на выживаемость больных с обязательным учетом наличия макроскопической остаточной опухоли. Без учета этого весомого прогностического фактора влияние лимфодиссекции на результаты лечения у больных распространенным РЯ может быть нивелировано.

Лимфаденэктомия привела к статистически значимому улучшению результатов лечения в подгруппе пациенток с отсутствием макроскопических остаточных опухолей и без клинически подозрительных на наличие метастазов лимфоузлов (рис. 1, В): медиана ОВ при выполнении этого этапа операции и без него составила 108 и 83 мес. соответственно ($p = 0,0081$). У больных с небольшими остаточными опухолями также наблюдалось положительное влияние лимфаденэктомии на выживаемость независимо от клинического состояния лимфоузлов (рис. 1, С). Однако статистическая значимость достигнута только в подгруппе больных с клинически подозрительными лимфоузлами. У этих пациенток лимфаденэктомия по сравнению с больными, перенесшими операции без лимфодиссекции, привела к 16%-му (95% ДИ 5–27 %) увеличению 5-летней ОВ (28 vs 17 % соответственно; $p = 0,0038$). У больных с небольшими остаточными опухолями и без клинически подозрительных на наличие метастазов лимфоузлов наблюдался незначительный сдвиг в сторону увеличения медианы выживаемости (46 мес. с лимфаденэктомией vs 37 мес. без нее; $p = 0,1820$). Многофакторный анализ в группе 2 выявил статистически значимое влияние лимфаденэктомии на выживаемость только у больных с клинически подозрительными на наличие метастазов лимфоузлами (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,98; $p = 0,0379$). У пациенток без подозрительных на наличие метастазов лимфоузлов лимфодиссекция не вызвала значимого улучшения показателей лечения (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,02; $p = 0,0688$) (см. табл. 4). Влияние лимфаденэктомии на продолжительность жизни в зависимости от состояния лимфоузлов было обнаружено только тогда, когда мы включили в модель Кокса различные ее виды. Статистически значимый эффект отмечен только для полной (тазовой и парааортальной) лимфаденэктомии и был ограничен пациентками с клинически подозрительными на наличие метастазов лимфоузлами (ОР 0,63; 95% ДИ 0,46–0,86). Мы не наблюдали статистически значимого влияния лимфаденэктомии на выживаемость у больных с клинически подозрительными лимфоузлами и неполной лимфаденэктомией (ОР 0,92; 95% ДИ 0,66–1,92) и у больных без подозрения на метастазы в лимфоузлах независимо от вида лимфаденэктомии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67–1,06 для тазовой и парааортальной лимфаденэктомии и ОР 0,80; 95% ДИ 0,62–1,02 для неполной лимфаденэктомии).

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатический путь метастазирования типичен для распространенного РЯ. Согласно морфологическим заключениям, метастазы в лимфоузлах обнаружены у 52,2 % пациенток в группе 1. Этот показатель хорошо согласуется с данными других публикаций, отмечающих наличие метастазов в лимфоузлах более чем у 50 % больных распространенным РЯ.^{9,12,18,28} Ни методы лучевой диагностики, ни пальпация лимфоузлов во время операции не позволяют с большой точностью обнаружить метастазы в лимфоузлах.^{9,12} Поэтому надежная диагностика заключается в выполнении полной лимфаденэктомии. По нашим данным, у 24,8 % больных, у которых данные пальпации лимфоузлов во время операции не вызвали подозрения на наличие поражения, после полной

Таблица 4. Регрессионная модель Кокса для многофакторного анализа общей выживаемости при распространенном раке яичников: зависимость результатов лимфаденэктомии от размера остаточной опухоли (группа 1) и состояния лимфоузлов (группа 2)

Фактор	Группа 1 (n = 1856)			Группа 2 (n = 1460)		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Увеличение возраста на 10 лет	1,11	1,04–1,19	0,0024	1,10	1,02–1,20	0,0161
Общее состояние по шкале ECOG, баллы						
0/1				1,00		
2	1,57	1,27–1,92	< 0,001	1,51	1,18–1,93	0,001
Стадия по классификации FIGO						
IIВ–IIIA	1,00			1,00		
IIIB	1,66	1,27–2,16	< 0,001	1,60	1,17–2,18	0,0029
IIIC	1,93	1,52–2,43	< 0,001	1,87	1,42–2,47	< 0,001
IV	2,59	1,99–3,38	< 0,001	2,28	1,67–3,10	< 0,001
Гистологический тип						
Серозный рак	1,00			1,00		
Муцинозный/светлоклеточный рак	1,78	1,30–2,45	< 0,001	1,63	1,15–2,32	0,0062
Другой	0,88	0,73–1,05	0,1515	0,84	0,68–1,03	0,0940
Степень дифференцировки						
1	1,00			1,00		
2/3	1,98	1,49–2,64	< 0,001	2,50	1,74–3,59	< 0,001
Остаточная опухоль						
Нет макроскопической опухоли	1,00			1,00		
Опухоль 1–10 мм	1,78	1,44–2,21	< 0,001	1,89	1,60–2,23	< 0,001
ЛАЗ ^а						
Да vs нет (нет макроскопической остаточной опухоли)	0,75	0,60–0,93	0,0102	—	—	—
Да vs нет (остаточная опухоль 1–10 мм)	0,87	0,73–1,04	0,1202	—	—	—
Состояние ЛУ						
Не увеличены	—	—	—	1,00		
Увеличены	—	—	—	1,32	0,96–1,82	0,0886
ЛАЗ ^б						
Да vs нет (неувеличенные ЛУ)	—	—	—	0,82	0,67–1,02	0,0688
Да vs нет (увеличенные ЛУ)	—	—	—	0,72	0,53–0,98	0,0379

Сокращения: ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ЛАЗ — лимфаденэктомия; ЛУ — лимфоузлы.

^а Влияние операции с лимфаденэктомией на выживаемость больных в зависимости от размера остаточной опухоли не достигло статистической значимости (p = 0,30).

^б Влияние операции с лимфаденэктомией на выживаемость больных в зависимости от состояния лимфоузлов не достигло статистической значимости (p = 0,46).

(тазовой и парааортальной) лимфаденэктомии и патоморфологического исследования метастазы были обнаружены. У больных, которым выполнена неполная лимфодиссекция, этот показатель составил 17,1 %. Другие авторы приводят аналогичные результаты сравнения системной и селективной лимфаденэктомии, указывая при этом, что 1/3 метастатических лимфоузлов макроскопически не изменена, поэтому их можно не заметить во время выполнения неполной лимфодиссекции.^{10,12,17} Однако, несмотря на то что многие онкогинекологи, по данным ретроспективного анализа результатов лечения больных РЯ в отдельных лечебных заведениях, указывают на положительное влияние лимфаденэктомии, ее роль в качестве терапевтической манипуляции разделяется не всеми. В проспективном международном исследовании по изучению роли лимфаденэктомии сравнили результаты лечения у больных, перенесших оптимальные циторедуктивные операции с системной (тазовой и парааортальной) и селективной (удаление только увеличенных лимфоузлов) лимфаденэктомией. Обнаружено существенное улучшение ВБП, но не ОВ.¹² Наши данные указывают на преимущество в выживаемости в определенных подгруппах пациенток, выделенных на основании клинического состояния лимфоузлов и наличия или отсутствия остаточной опухоли в брюшной полости. Статистически значимое влияние комбинированной лимфаденэктомии (тазовой и парааортальной) на выживаемость отмечено среди больных без остаточных опухолей, но не среди пациенток с небольшими остаточными новообразованиями (группа 1).

Дальнейший детальный анализ, ограниченный больными с известным клиническим состоянием лимфоузлов (группа 2), показал существенное преимущество в выживаемости только для тех женщин, у которых результаты дооперационной лучевой диагностики и интраоперационной пальпации заставляли подозревать метастатическое поражение лимфоузлов. Это указывает на важную роль лимфаденэктомии при распространенном РЯ как этапа операции, направленной на удаление максимальной опухолевой массы. По нашим данным, более чем у 90 % больных с клинически подозрительными лимфоузлами при патоморфологическом исследовании обнаружены метастазы.

Эффективность лимфаденэктомии у больных с небольшими остаточными опухолями в значительной мере определяется клиническим состоянием лимфоузлов: она выше при подозрении на наличие метастазов в лимфоузлах, чем при клинически непораженных лимфоузлах. Эти данные противоречат результатам других исследователей, сообщающих о положительном влиянии лимфаденэктомии на выживаемость у больных с макроскопическими остаточными опухолями.^{20,21} Результаты настоящего исследования не поддерживают рекомендации о необходимости выполнения лимфаденэктомии во всех случаях распространенного РЯ. Мы считаем, что этот этап операции показан только в тех ситуациях, когда он может уменьшить достаточно большой объем остаточной опухоли до минимального. Лимфаденэктомия у больных с макроскопическими остаточными опухолями без подозрительных на метастазы лимфоузлов при-

водит к незначительному увеличению продолжительности жизни без прогрессирования, примерно на 6 мес.,¹² и при этом сопряжена с повышенной кровопотерей, увеличением числа гемотрансфузий, появлением лимфатических кист и развитием лимфостаза нижних конечностей у 7–22 % больных.^{10,12,22}

Не было возможности провести сравнительный анализ в подгруппе больных с полной циторедукцией и подозрительными лимфоузлами, т. к. почти все они перенесли лимфаденэктомию. И наконец, больные с полной циторедукцией и клинически непораженными лимфоузлами в результате перенесенной лимфодиссекции получили значительную прибавку в выживаемости (43 мес.). Это наблюдение позволяет считать, что лимфаденэктомия дополняет полную циторедукцию в пределах брюшной полости за счет удаления метастатической опухолевой ткани в неувеличенных лимфоузлах. Как уже говорилось, такая ситуация встречается у каждой третьей больной.^{10,12,17}

Несмотря на впечатляющие данные настоящей работы, их следует интерпретировать с осторожностью. Вследствие ретроспективного характера это исследование не застраховано от систематической ошибки, связанной с отбором больных. Выполняя многофакторный анализ, мы пытались избежать систематических ошибок и поэтому принимали во внимание все известные прогностические факторы, связанные с опухолевым ростом и характеристикой пациенток. Однако лимфаденэктомия выполнялась не рандомизированно, а по решению каждого хирурга. В связи с этим нельзя исключить вероятность того, что прогностические факторы, не использованные в данной работе, но осознаваемые хирургами на уровне интуиции и потому не отраженные в историях болезни, могли повлиять на отбор больных для статистического анализа. Мы использовали результаты настоящего анализа исключительно для выработки гипотезы, позволяющей провести рандомизированное проспективное исследование, в которое будут включены больные распространенным РЯ с полной циторедукцией и без клинически подозрительных на метастазы лимфоузлов (исследование «Лимфаденэктомия при раке яичников», спонсируемое German Research Foundation). Начат набор пациенток в исследование, в котором будет проведено сравнение результатов хирургического лечения больных без макроскопической остаточной опу-

холи с системной лимфаденэктомией и без нее. До тех пор наши данные позволяют говорить лишь о том, что лимфаденэктомия показана больным, у которых удаление клинически подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов уменьшит общий объем остаточной опухоли.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

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

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Нет **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Isabelle Ray-Coquard, Merck Serono; Jacobus Pfisterer, GlaxoSmithKline **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Andreas du Bois, Alexander Reuss, Jacobus Pfisterer

Административная поддержка: Andreas du Bois

Предоставление материалов исследования или больных: Andreas du Bois, Eric Pujade-Lauraine, Isabelle Ray-Coquard, Jacobus Pfisterer

Сбор и обработка данных: Andreas du Bois, Eric Pujade-Lauraine, Isabelle Ray-Coquard, Jacobus Pfisterer

Анализ и интерпретация данных: Andreas du Bois, Alexander Reuss, Philipp Harter, Jacobus Pfisterer

Подготовка рукописи: Andreas du Bois, Alexander Reuss, Philipp Harter, Jacobus Pfisterer

Окончательное одобрение рукописи: Andreas du Bois, Alexander Reuss, Eric Pujade-Lauraine, Isabelle Ray-Coquard, Philipp Harter, Jacobus Pfisterer

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96, 2008
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18:581-592, 2007
- du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI G OCCC 2004). *Ann Oncol* 16:viii7-viii12, 2005 (suppl 8)
- Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, et al: Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer* 109:2031-2042, 2007
- Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al: Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 98:172-180, 2006
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-1259, 2002
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al: Role of surgical outcome as prognostic factor in ad-

vanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 115:1234-1244, 2009

8. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al: Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25:3621-3627, 2007

9. Harter P, Gnauert K, Hils R, et al: Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17:1238-1244, 2007

10. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 197:198-205, 2003

11. Maggioni A, Benedetti-Panici P, Dell'Anna T, et al: Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 95:699-704, 2006

12. Panici BP, Maggione A, Hacker N, et al: Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 97:560-566, 2005

13. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95:113-125, 2003

14. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al: Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 109:12-19, 2007

15. Morice P, Joulie F, Rey A, et al: Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynecol Oncol* 25:169-174, 2004

16. Chambers SK: Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: Two decades of uncertainty resolved. *J Natl Cancer Inst* 97:548-549, 2005

17. Spiritos NM, Gross GM, Freddo JL, et al: Cytoreductive surgery in advanced epithelial ovarian cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 56:345-352, 1995

18. Pereira A, Magrina JF, Rex V, et al: Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 67:10214-10221, 2007

19. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, et al: Can we rely on the size of lymph node in determining nodal metastases in ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 13:297-302, 2003

20. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, et al: Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 195:1862-1868, 2006

21. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, et al: Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: Prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 62:360-365, 1996

22. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al: Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual

intraperitoneal disease. *Int J Gynecol Cancer* 7:18-26, 1997

23. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, et al: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *J Clin Oncol* 23:8802-8811, 2005

24. Chan JK, Urban R, Hu JM, et al: The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: A study of 13,918 patients. *Br J Cancer* 96:1817-1822, 2007

25. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1320-1329, 2003

26. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al: Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-pa-

clitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 24:1127-1135, 2006

27. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al: Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 98:1036-1045, 2006

28. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, et al: Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 103:797-801, 2006



Эффективность предоперационной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином + операция по сравнению с только хирургическим лечением операбельного немелкоклеточного рака легкого: межгрупповое рандомизированное исследование III фазы S9900, проведенное Southwest Oncology Group

Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Wilbur A. Franklin, Paul A. Bunn Jr, Robert J. Ginsberg,^a Joe B. Putnam Jr, Kari Chansky, David Gandara

University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Puget Sound Cancer Consortium, Swedish Cancer Institute; Southwest Oncology Group Statistical Center, Seattle, WA; University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO; University of Toronto, Toronto, Canada; Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; and University of California, Davis, Cancer Center, Sacramento, CA.

^a Покойный.

Получено 15 сентября 2009 г.; одобрено 22 декабря 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 15 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Согласно кооперативному соглашению службы здравоохранения, частично поддержано грантами от Национального института рака США № CA32102, CA38926, CA20319, CA46441, CA105409, CA42777, CA35192, CA46113, CA37981, CA76429, CA45377, CA12644, CA76447, CA46282, CA22433, CA58861, CA35261, CA58348, CA14028, CA74647, CA86780, CA04919, CA35090, CA35178, CA58416, CA58658, CA67575, CA63844, CA35119, CA35431, CA67663 и CA46136; спонсорская помощь также оказывалась Bristol-Myers Squibb.

Частично доложено на 41-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 13–17 мая 2005 г. в Орландо; на 43-й ежегодной встрече American Society of Clinical Oncology 1–5 июня 2007 г. в Чикаго; на 11-й Мировой конференции по раку легкого, International Association for the Study of Lung Cancer 3–6 июля 2005 г. в Барселоне (Испания); на 13-й Мировой конференции по раку легкого, International Association for the Study of Lung Cancer, 31 июля — 4 августа 2009 г. в Сан-Франциско.

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 Katherine M.W. Pisters, MD, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, PO Box 301402, Unit 432, Houston, TX 77230-1402; e-mail: kpisters@mdanderson.org.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2811-1843/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.26.1685

РЕФЕРАТ

Цель

Прогноз раннего немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) неблагоприятен даже после полного удаления новообразования. Предшествующие исследования продемонстрировали применимость и обнадеживающие результаты предоперационной химиотерапии НМРЛ. Цель данного рандомизированного исследования III фазы — сравнить общую продолжительность жизни (ОПЖ) у больных НМРЛ после операции в сочетании с предоперационной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином и без нее.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование включали больных НМРЛ стадии IB–IIIA (кроме локализованного в верхней междолевой щели и стадии N2). Путем случайной выборки их разделили на две группы, в одной из которых ограничивались только удалением новообразования, в другой — операции предшествовали 3 цикла химиотерапии паклитакселом (225 мг/м²) и карбоплатином (AUC 6). Основным оцениваемым показателем была ОПЖ, дополнительными — время до прогрессирования, ответ на химиотерапию и ее токсичность.

Результаты

Исследование было закрыто преждевременно после набора 354 больных, т. к. были опубликованы результаты исследований, продемонстрировавших увеличение ОПЖ благодаря послеоперационной (адьювантной) химиотерапии. Медиана ОПЖ в группе хирургического лечения составила 41 мес., в группе комбинированного лечения — 62 мес. (отношение рисков [ОР] 0,79; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,60–1,06; $p = 0,11$). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования (ПЖБП) в группе хирургического лечения составила 20 мес., в группе комбинированного лечения — 33 мес. (ОР 0,80; 95%-й доверительный интервал 0,61–1,04; $p = 0,10$). Противоопухолевый эффект от химиотерапии получен у 41 % больных. Неожиданных побочных эффектов не отмечено.

Заключение

Исследование было завершено досрочно, после того как были опубликованы данные, свидетельствующие в пользу послеоперационной химиотерапии. Хотя в группе предоперационной химиотерапии ОПЖ и ПЖБП были выше, различия не достигли статистически значимой величины. Накопленные к настоящему времени сведения указывают на превосходство при раннем НМРЛ именно послеоперационной химиотерапии.

J Clin Oncol 28:1843-1849. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований как среди мужчин, так и женщин. Наиболее распространенный его тип (85 % случаев) — немелкоклеточный (НМРЛ). К сожалению, у большинства больных к моменту постановки диагноза уже имеются метастазы, но прогноз плохой даже в отсутствие таковых.

С целью увеличения продолжительности жизни больных были предприняты исследования эффективности системной предоперационной химиотерапии. В 90-е годы прошлого века несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность при местнораспространенном НМРЛ химиотерапии (получившей название индукцион-

ной), за которой следовала операция или лучевая терапия.¹⁻⁶ Клиническое исследование II фазы подтвердило применимость и безопасность предоперационной терапии паклитакселом и карбоплатином и выявило обнадеживающее увеличение общей продолжительности жизни (ОПЖ) при ранней стадии этого новообразования,^{7,8} в связи с чем потребовалось исследование III фазы — сравнение эффективности удаления опухоли в самостоятельном варианте и в сочетании с предоперационной терапией указанными препаратами.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Данная работа (S9900) представляет собой рандомизированное межгрупповое исследование

III фазы, в котором эффективность операции в самостоятельном варианте сравнивается с результатами ее сочетания с предоперационной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином при НМРЛ стадии IV или II и, в отдельных случаях, стадии IIIA, за исключением локализации в верхней междолевой щели и метастазирования в медиастинальные лимфоузлы с той же стороны. Основным оцениваемым показателем была ОПЖ, дополнительными — продолжительность жизни без прогрессирования (ПЖБП), характер рецидивов, частота операционных осложнений и послеоперационная летальность, ответ на химиотерапию и токсичность. Протокол исследования был одобрен всеми этическими комитетами учреждений-участников. Все больные дали письменное информированное согласие. Результаты собирали, обрабатывали и анализировали в центре обработки данных онкологических исследований и биостатистики при Southwest Oncology Group (SWOG). За проведением исследования наблюдал комитет по мониторингу исследований при SWOG.

Критерии включения

В исследование набирали больных не моложе 18 лет с клиническими стадиями T2N0, T1–T2N1 и T3N0–N1 НМРЛ (по цитологической или гистологической картине), диагноз которого был подтвержден анамнезом, физикальными данными, результатами лабораторных исследований, КТ грудной клетки и бронхоскопии. При наличии на КТ лимфоузлов диаметром более 1 см проводили медиастиноскопию и биопсию. Клиническую стадию T устанавливали по данным КТ, клиническую стадию N — по данным медиастиноскопии и КТ. Признаком стадии N1 считалось наличие на КТ лимфоузлов диаметром более 1 см. Кроме того, критериями включения в исследование были общее состояние по шкале Zubrod, соответствующее 0 или 1 баллу, отсутствие противопоказаний к химиотерапии и хирургическому вмешательству по данным анализов крови и биохимическим показателям функции почек и печени, предполагаемый объем форсированного выдоха за 1-ю секунду после резекции легкого 1 л и более и измеряемая опухоль согласно критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).⁹

Обследование до лечения

Всем больным проводили рентгенографию и КТ грудной клетки, ЭКГ, оценку функции внешнего дыхания, бронхоскопию, медиастиноскопию (если того требовал протокол исследования) и лабораторные исследования. Позитронно-эмиссионная томография в число обязательных исследований не входила, т. к. была доступна не всем участвовавшим в исследовании клиникам. Лучевые исследования костей и головного мозга выполнялись по показаниям.

Схема лечения

После получения информированного согласия пациента методом случайного выбора относили к одной из двух групп: подвергавшиеся только хирургическому вмешательству (группа 1) или получавшие до него химиотерапию (группа 2). Рандомизация была стратифицирована по стадиям IB/IIA vs IIB/IIIA с помощью динамического балансирующего алгоритма.

Операция как самостоятельный метод лечения. Больных из этой группы оперировали не позднее чем через 2 нед. после включения в исследование. Выполнение сегментэктомии и клиновидной резекции не поддерживалось. Рекомендовалось полное иссечение и выборочное гистологическое исследование лимфоузлов средостения.

Предоперационная химиотерапия + операция. В группе комбинированного лечения пациенты получали 3 цикла паклитаксела (225 мг/м² внутривенно на протяжении 3 ч) и карбоплатин (AUC 6 внутривенно в течение 30 мин после паклитаксела) каждые 3 нед. Перед 2-м и 3-м циклами больных опрашивали, проводили им клинические и биохимические исследования крови и рентгенографию грудной клетки. Побочные эффекты классифицировали согласно общим критериям токсичности Национального института рака США, версия 2.0. При выраженной токсичности режим химиотерапии изменяли. Через 2–6 нед. после 3-го цикла химиотерапии проводили предоперационное обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальное исследование, КТ и рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания и лабораторные исследования. Ответ опухоли по данным КТ оценивали согласно RECIST.⁹ Операцию выполняли через 3–8 нед. после химиотерапии.

Наблюдение. В случае нерадикальности вмешательства, обнаружения во время операции стадии N2, N3, T4 или M1, а также непереносимости противоопухолевых препаратов больных исключали из исследования; последующую терапию в таких случаях выбирал лечащий врач. В процессе наблюдения проводили диагностику рецидивов и отдаленных побочных эффектов химиотерапии, регистрировали продолжительность жизни больных. После завершения предусмотренного протоколом лечения опрос и лучевые исследования грудной клетки осуществляли в первый год каждые 3 мес., в последующие 4 года — каждые 6 мес., далее ежегодно.

Статистический анализ. Основной целью исследования было сравнить ОПЖ в группах по принципу «intent-to-treat» (у всех больных, прошедших рандомизацию). Исследование было спланировано таким образом, чтобы выявить 33%-е увеличение медианы ОПЖ против ожидаемой (2,7 года) при статистической мощности 81 %, используя односторонний уровень значимости $p = 0,025$ при окончательном числе пациентов в каждой группе 300. ОПЖ оценивали от момента регистрации до смерти.

ПЖБП определяли с момента регистрации до появления признаков прогрессирования (по результатам лучевых исследований до или после операции; в далеко зашедших случаях — с данными, полученными во время операции) или смерти, если повторное обследование провести не успевали.

Расчет медианы выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера, сравнение полученных показателей продолжительности жизни — с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса со стратификацией по стадиям заболевания (IB/IIA vs IIB/IIIA). Риск местного рецидива и отдаленных метастазов оценивали путем кумулятивного анализа частоты с указанием конкурирующего риска смерти или распространения болезни.

После появления в печати сообщений, подтверждающих увеличение ОПЖ у больных НМРЛ при использовании послеоперационной химиотерапии, комитет по мониторингу исследований при SWOG рекомендовал закончить исследование S9900 1 июля 2004 г., т. е. раньше запланированного срока.¹⁰⁻¹²

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

С октября 1999 г. по июнь 2004 г. для участия в исследовании отобрано 354 больных. Позднее 17 пациентов исключили по следующим причинам: из группы хирургического лечения — неточное определение стадии ($n = 7$), отсутствие измеряемой опухоли ($n = 3$), не тот гистологический тип опухоли ($n = 1$); из группы предоперационной химиотерапии — отсутствие необходимой бронхоскопии до лечения ($n = 3$), не тот гистологический тип опухоли ($n = 2$), неточное определение стадии ($n = 1$). Из остальных участников 168 случайным методом отнесены к группе хирургического лечения, 169 — к группе комбинированного лечения (операция с предшествующей химиотерапией) (рис. 1). Исходная характеристика пациентов приведена в табл. 1. Группы были хорошо сбалансированы по известным прогностическим показателям.

Химиотерапия: соблюдение режима, эффект и токсичность

Все 3 цикла химиотерапии получили 79 % больных. У остальных химиотерапия не была завершена по следующим причинам: побочное действие (8 %), отказ пациента (3 %), прогрессирование заболевания (2 %), смерть (2 %). Эффективность химиотерапии отражена в табл. A1 приложения, доступного только через Интернет. Полный или частичный ответ наблюдались в 41 % случаев. У 16 пациентов оценить эффект химиотерапии не удалось из-за низкого качества или неполноты данных лучевых исследований ($n = 8$), отказа от химиотерапии ($n = 5$), ее преждевременного прекращения ($n = 2$), неявики больного в назначенный день ($n = 1$).

В табл. A2 приложения, доступного только через Интернет, представлены данные относительно токсичности.

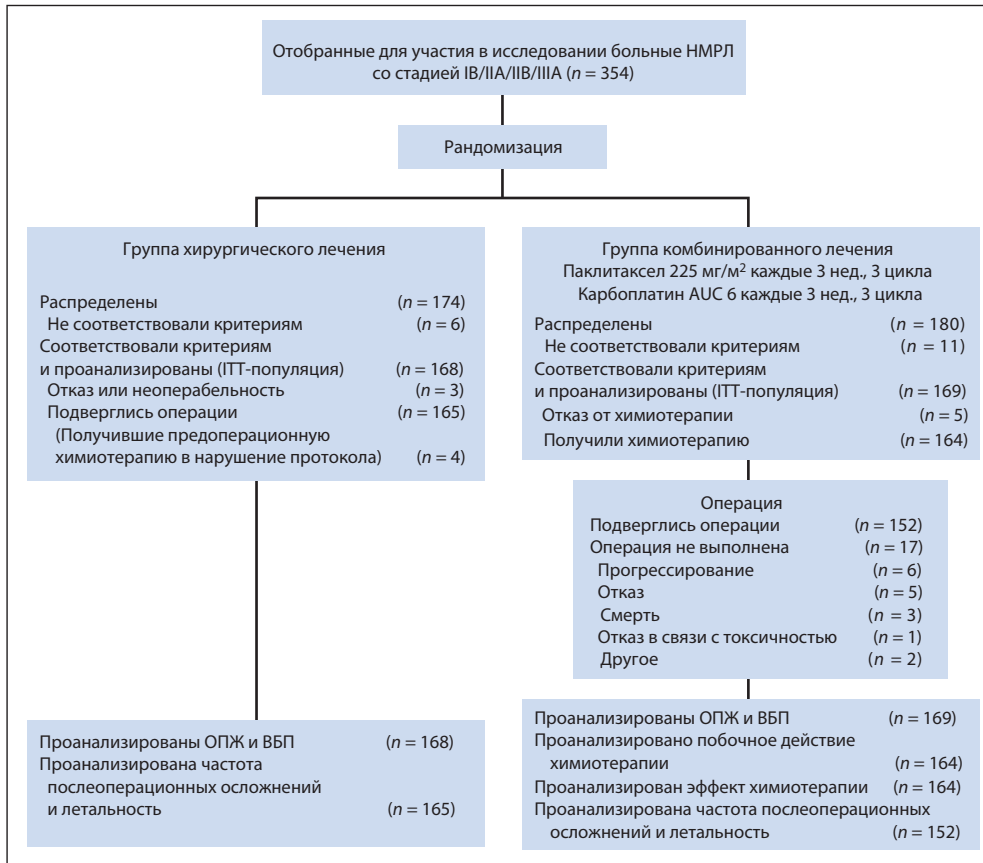


Рис. 1. Диаграмма CONSORT для 354 включенных в исследование больных. AUC — площадь под фармакокинетической кривой; ITT — принцип «intention to treat»

5 больных отказались от химиотерапии сразу после рандомизации. В остальных 164 случаях проявления токсичности были проанализированы. Нейтропения III–IV степени наблюдалась в 48 % случаев, фебрильная — только в 4 %, аллергические реакции на паклитаксел III–IV степени — в 3 %, анемия и тромбоцитопения — в единичных случаях. На утомляемость и недомогание, соответствующие I–II степени, жаловался 51 % больных, III степени — только 4 %.

Умерло во время предоперационной химиотерапии 3 больных: 1 — дома по неизвестной причине на 8-й день второго цикла, 1 — на 9-й день второго цикла от инсульта, осложненного пневмонией и нейтропенией, 1 — от сердечной недостаточности через 51 день после второго цикла.

Показатель	Только операция (n = 168)	Предоперационная химиотерапия (n = 169)
Медиана возраста, годы	64	65
Диапазон	35–82	38–83
Пол		
Мужчины	68	64
Женщины	32	36
Показатель общего состояния, баллы		
0	63	66
1	37	34
Клиническая стадия		
IB/IIA	68	67
IIIB/IIIA	32	33
Гистологический тип		
Плоскоклеточный рак	42	34
Аденокарцинома	33	31
Иные типы НМРЛ ^a	23	29
Крупноклеточный рак	2	6

^a НМРЛ смешанного или неспецифического гистологического типа.

Операция

Прооперировано 165 из 168 больных в группе хирургического лечения (табл. 2), 2 от операции отказались, в 1 случае ее не сделали из-за невозможности провести интубацию. Полностью новообразование удалено в 146 случаях (R0; 88 % прооперированных пациентов или 87 % включенных в группу 1). Микроскопическая остаточная опухоль (R1) выявлена у 7 больных, макроскопическая (R2) — у 5. Только торакотомия без удаления новообразования проведена 7 пациентам. 4 больных отказались от схемы лечения, назначенной случайным методом, и получили предопераци-

Тип операции	Только операция (n = 168)		Предоперационная химиотерапия (n = 169)	
	Всего оперировано	R0	Всего оперировано	R0
Общее число операций	165	146 ^a	152	142 ^b
Пневмонэктомия	26	24	24	21
Лобэктомия	117	111	109	107
Билобэктомия	11	10	10	10
Клиновидная резекция/сегментэктомия	4	1	1	1
Удаление новообразования без указания типа операции	0	0	3	3
Торакотомия без удаления новообразования	7	0	5	0

ПРИМЕЧАНИЕ. Указано число больных, включенных в группу.
^a 88 % подвергшихся торакотомии и 87 % включенных в группу. 4 из больных, у которых новообразование удалено полностью (R0), отказались от лечения по предложенному им варианту и получили предоперационную химиотерапию, что представляет собой грубое нарушение протокола исследования. Один больной, не подвергшийся операции, также отказался от предложенного ему варианта лечения и получил химиотерапию.
^b 93 % подвергшихся торакотомии и 84 % включенных в группу. Один больной отказался от предоперационной химиотерапии и лишь подвергся хирургическому вмешательству; при гистологическом исследовании у него выявлены остаточные раковые клетки (R1).

онную химиотерапию, что расценено как грубое нарушение протокола исследования.

Из 169 больных в группе комбинированного лечения прооперировано 152. У остальных операция не предпринималась по следующим причинам: прогрессирование заболевания ($n = 6$), отказ пациента ($n = 5$), смерть во время предоперационной химиотерапии ($n = 3$), отказ из-за токсичности химиотерапии ($n = 1$), другие обстоятельства ($n = 2$). В 142 случаях новообразование удалено полностью (R0; 93 % оперированных или 84 % отнесенных случайным методом к группе комбинированного лечения), у 5 пациентов имелась микроскопическая остаточная опухоль (R1), 5 — подверглись торакотомии без удаления новообразования. В 1 случае R1-резекции больной от предоперационной химиотерапии отказался, что отнесено к грубым нарушениям протокола исследования. У 15 (9 %) из 169 пациентов, рандомизированных случайным методом в группу комбинированного лечения, гистологическое исследование операционного материала подтвердило полную патоморфологическую регрессию (отсутствие опухолевых клеток). Сюда вошли 2 из 5 случаев полной регрессии новообразования по данным лучевых исследований, 10 — частичной регрессии опухоли, 3 — стабилизации заболевания.

В табл. 2 представлены результаты операций в обеих группах. Объем вмешательств в группах не имел статистически значимых различий. Полное удаление новообразования (R0) проводилось с почти одинаковой частотой. При исключении 5 случаев грубых нарушений протокола она составила в группе хирургического лечения 87 %, в группе комбинированного лечения — 84 %.

Данные об осложнениях и летальности представлены в табл. 3. В послеоперационный период умерло 11 больных. В группе хирургического лечения их было 4, в т. ч. 3 пациента, перенесших лобэктомию, и 1 — после клиновидной резекции и резекции грудной стенки. Причины смерти были следующие: кровотечение на 4-й день после операции, внезапная смерть на 5-й день, пневмония на 20-й день и множественные осложнения на 5-й день. В группе комбинированного лечения умерло 7 больных, в т. ч. 4 после пневмонэктомии (2 — правого легкого и 2 — левого легкого) и 3 после лобэктомии. Причины смерти после пневмонэктомии: полиорганная недостаточность на 13-й день после операции,

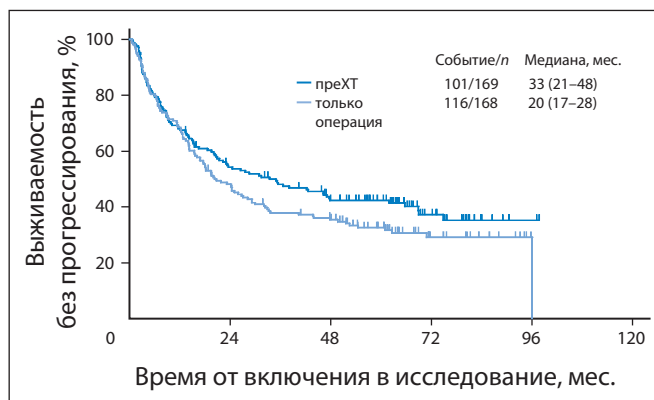


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в сравнимых группах (медиана наблюдения 64 мес.). преХТ — предоперационная химиотерапия

пневмония или острый респираторный дистресс-синдром взрослых на 27-й день, внезапная смерть на 30-й день, аспирация, острый респираторный дистресс-синдром взрослых и полиорганная недостаточность на 52-й день. Причины смерти после лобэктомии: внезапная смерть на 9-й день после операции, сепсис, мерцательная аритмия и полиорганная недостаточность на 15-й день и легочное кровотечение на 15-й день.

Продолжительность жизни

ПЖБП. На 3 сентября 2008 г. при медиане наблюдения 64 мес. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе хирургического лечения составила 68, 38 и 33 %, а в группе комбинированного лечения — 68, 48 и 42 % (рис. 2). В группе хирургического лечения медиана ПЖБП равнялась 20 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 17–28 мес.), в группе комбинированного лечения — 33 мес. (95% ДИ 21–48 мес.); отношение рисков (ОР) 0,80 (95% ДИ 0,61–1,04; $p = 0,10$).

Локализация первого рецидива отражена в табл. А3 (см. приложение, доступное только через Интернет). При исключении 10 случаев, в которых локализация первичного рецидива неизвестна, расчетная вероятность (по результатам кумулятивного анализа частоты) отдаленных метастазов через 12 и 24 мес. составила соответственно 18 и 30 % в группе 1 и 15 и 24 % в группе 2. Существенной разницы в характере метастазирования между группами не было. Риск только местного рецидива через 12 и 24 мес. равнялся соответственно 6 и 11 % в группе хирургического лечения и 9 и 13 % в группе комбинированного лечения. Продолжительность жизни после рецидива в обеих группах одинакова: в группе хирургического лечения она составляла 12 мес., в группе комбинированного лечения — 9 мес. ($p = 0,77$; 2-летняя выживаемость после рецидива 27 и 24 % соответственно).

ОПЖ. На 3 сентября 2008 г. при медиане наблюдения 64 мес. 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила в группе хирургического лечения соответственно 79, 56 и 41 %, в группе комбинированного лечения — 82, 61 и 50 % (рис. 3). Медиана ОПЖ в группе хирургического лечения была 41 мес. (95% ДИ 34–55 мес.), в группе комбинированного лечения — 62 мес. (95% ДИ 40–76 мес.). ОР при сравнении комбинированного лечения vs только операция равнялась 0,79 (95% ДИ 0,60–1,06; $p = 0,11$).

Общее состояние по шкале Zubrod (0 vs 1 балл), стадию заболевания (IВ/ IА vs IIВ/IIА), гистологический тип рака и пол оценивали в многовариантной регрессионной модели Кокса с пошаговым отбором, включающей принадлежность к одной из групп. Прогностически важными оказались только стадия заболевания (ОР 1,43; 95% ДИ 1,05–1,96;

Таблица 3. Послеоперационные осложнения и летальность

Показатель	Только операция ($n = 165$)		Предоперационная химиотерапия ($n = 152$)	
	абс.	%	абс.	%
Послеоперационные осложнения				
Пневмония	12	7	10	7
Повторная интубация	9	5	11	7
Трахеостомия	3	2	2	1
Повторное поступление в блок интенсивной терапии	10	6	8	5
Синдром утечки воздуха через дренажную трубку в плевральной полости	12	7	13	9
Дыхательная недостаточность	7	4	10	7
Предсердная аритмия	27	16	24	16
Послеоперационная летальность по типам операции				
Лобэктомию	3/117	3	3/109	3
Клиновидная резекция	1/4	25	0/1	0
Пневмонэктомия	0/26	0	4/24	17
Всего	4/147	3	7/134	5

ПРИМЕЧАНИЕ. Приведены данные о случаях смерти или осложнений.

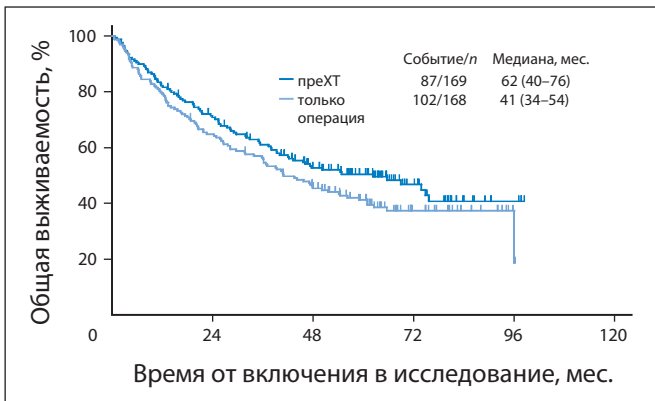


Рис. 3. Общая выживаемость в сравниваемых группах при медиане наблюдения 64 мес. преХТ — предоперационная химиотерапия

$p = 0,025$ в пользу более благоприятного прогноза при ранних стадиях) и пол (ОР 1,69; 95% ДИ 1,20–2,38; $p = 0,003$ в пользу женщин). Взаимосвязи между типом лечения и стадией, а также типом лечения и полом не выявлено. Среди больных преобладали белые (86 %). Афроамериканцев было 7 %, выходцев из Азии — менее 1 %, коренных американцев тоже менее 1 %. В 5 % случаев данные о расовой принадлежности отсутствуют. Преобладание одной расы делает бессмысленным анализ влияния этнической принадлежности на эффективность лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее проспективное рандомизированное исследование выявило тенденцию к преимуществу комбинированного лечения по сравнению с операцией при раннем НМРЛ. 5-летняя ОВ повысилась на 9 %, что сравнимо и даже превышает разницу в связи с применением послеоперационной химиотерапии при НМРЛ.^{10,11,13,14} Набор в настоящее исследование был прекращен, т. к. за время его проведения появились публикации, подтверждающие увеличение ОПЖ благодаря послеоперационной химиотерапии и целесообразность ее включения в стандарт лечения операбельного НМРЛ.

Первыми были опубликованы результаты французского исследования III фазы, касавшегося предоперационной химиотерапии раннего НМРЛ.¹⁵ Оно выявило увеличение медианы ОПЖ при использовании химиотерапии на 11 мес. (37 vs 26 мес.). На 8,6 % увеличилась и 4-летняя ОВ, но разница была статистически незначимой. При увеличении срока наблюдения прирост 3- и 5-летней ОВ стабилизировался на уровне 10 % ($p = 0,04$ для 3-летней ОВ; $p = 0,06$ для 5-летней ОВ). Подтверждено статистически значимое благоприятное действие предоперационной химиотерапии при стадии N0–N1 (5-летняя ОВ 49 vs 34 %; $p = 0,02$).¹⁶

Скандинавское рандомизированное исследование предоперационной химиотерапии при раннем НМРЛ¹⁷ было прекращено досрочно из-за медленного набора (90 пациентов за 6 лет). У больных, получивших предоперационную химиотерапию, медиана ОПЖ и 5-летняя ОВ составили 34 мес. и 36 % соответственно, в группе только хирургического лечения — 23 мес. и 24 % соответственно (разница не достигла статистически значимой величины). Крупное исследование в Великобритании не выявило разницы в объеме операций, частоте послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности и ОПЖ между больными, получившими и не получившими предоперационную химиотерапию (ОР 1,02; 95% ДИ 0,8–1,31).¹⁸

Исследование Chemotherapy in Early stages NSCLC Trial (ChEST) — единственное из рандомизированных, в котором основным оцениваемым показателем была ВБП. Подобно исследованию S9900 оно было прекращено досрочно, когда число включенных в него больных составляло всего 270 вместо запланированных 700. Без предоперационной химиотерапии медиана ПЖБП и 3-летняя ВБП составили 2,9 года и 48 %, а при наличии такой химиотерапии — 4 года и 53 % соответственно ($p = 0,109$; ОР 0,71; 95% ДИ 0,50–0,99; $p = 0,011$). ОПЖ у получивших предоперационную химиотерапию тоже была больше. Однако анализ подгрупп показал, что все это справедливо лишь при стадии ПВ/ША.¹⁹ Результаты ChEST не совпадают с данными исследования S9900, которое не выявило взаимосвязи между типом лечения и стадией заболевания, и результатами французского исследования, согласно которым предоперационная химиотерапия наиболее действенна при стадии N0–N1. По нашим сведениям, ChEST — единственное к настоящему времени из подобных исследований, показавшее уменьшение частоты пневмоэктомий благодаря предоперационной химиотерапии. В нашем исследовании химиотерапия этот показатель не снизила.

В трехгрупповом исследовании NATCN (Neoadjuvant/Adjuvant Taxol/Carboplatin Hope), включавшем 624 больных, сравнивали ВБП у больных ранним НМРЛ после только хирургического лечения и после операции с тремя циклами до- или послеоперационной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином.²⁰ Как и мы, его авторы не выявили разницы между группами в частоте полного удаления опухоли, объеме операций и послеоперационной летальности. После 51 мес. наблюдения зафиксирована тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости в группах химиотерапии. Так, ОР для получивших предоперационную химиотерапию составило 0,92 (95% ДИ 0,81–1,04; $p = 0,18$), послеоперационную химиотерапию — 0,96 (95% ДИ 0,75–1,22; $p = 0,73$).²⁰

В табл. 4^{1–4,15–20} представлены результаты ранее опубликованных исследований III фазы предоперационной химиотерапии операбельного НМРЛ. Все исследования, кроме LU22,¹⁸ выявили приблизительно такую же тенденцию к увеличению ОПЖ у получивших как пред-, так и послеоперационную химиотерапию. Эффективности химиотерапии при операбельном НМРЛ посвящено еще два обзора.^{21,22} Оба они основаны на данных, полученных из рефератов статей и рукописей, поэтому менее информативны, чем метаанализ подробных данных о каждом пациенте. Следовательно, интерпретировать их выводы надо осторожно.²³ Berghmans et al.²¹ при анализе ОПЖ выявили ОР 0,66 для предоперационной химиотерапии (95% ДИ 0,48–0,93) и 0,84 — для послеоперационной (95% ДИ 0,78–0,89). Burdett et al.²² в своем метаанализе показали ОР для ОПЖ, равное 0,82 (95% ДИ 0,69–0,97; $p = 0,02$), при увеличении 5-летней ОВ на 6 %.

В обзоре проведено прямое сравнение влияния после- и предоперационной химиотерапии операбельного НМРЛ на ОПЖ. По данным рандомизированных исследований, ОР для послеоперационной терапии составляло 0,80 (95% ДИ 0,73–0,87), для предоперационной — 0,81 (95% ДИ 0,68–0,97). По данным сравнительного метаанализа, ОР при послеоперационной химиотерапии по сравнению с предоперационной составило 0,99 (95% ДИ 0,81–1,21; $p = 0,900$). Аналогичные результаты получены и по поводу продолжительности периода, свободного от прогрессирования заболевания. По заключению авторов, после- и предоперационная терапия благоприятно влияют на продолжительность жизни в равной степени.²⁴

Таблица 4. Рандомизированные исследования предоперационной химиотерапии НМРЛ

Первый автор	Стадия	Схема лечения	Число больных	Частота ответа по данным лучевых исследований, %	Частота полного удаления опухоли, %	Медиана ОПЖ, мес.	5-летняя ОВ, %
Roth ^{1,2}	IIIA	СЕР	28	35	39	21	36
		Операция	32	—	31	14	15
Rosell ^{3,4}	IIIA	МIP	30	60	77	22	17
		Операция	30	—	90	10	0
DePierre ^{5,16}	IB, II, IIIA (+N2)	МIP	179	64	92	37	41
		Операция	176	—	86	26	32
Sorensen ¹⁷	IB, II, IIIA	РасСb	44	46	79	34	36
		Операция	46	—	70	23	24
Gilligan ¹⁸	I, II, III	Platin +	258	49	Не указано	53	44
		Операция	261	—	Не указано	54	45
Настоящее исследование	IB, II, IIIA	РасСb	169	41	84	62	50
		Операция	167	—	87	41	41
Scagliotti ¹⁹	IB, II, IIIA	GP	129	35	Не указано	58	67 ^a
		Операция	141	—	Не указано	Не установлено	60 ^a
Felip ²⁰	I, II, IIIA	Предоперационная РасСb	199	59	87	55	47
		Операция	210	—	90	49	44
		Послеоперационная РасСb	210	—	90	50	46

Сокращения: СЕР — циклофосфамид, этопозид и цисплатин; GP — гемцитабин, цисплатин; МIP — митомицин, ифосфамид, цисплатин; РасСb — паклитаксел, карбоплатин; Platin + — винорелбин/цисплатин, гемцитабин/цисплатин, митомицин/винбластин/цисплатин, доцетаксел/карбоплатин или митомицин/ифосфамид/цисплатин.
^a 3-летняя ВБП.

Вызывает опасения, что предоперационная химиотерапия увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность. Это и другие исследования не выявили увеличения их частоты после предоперационной химиотерапии. Однако при пневмонэктомии у перенесших предоперационную химиотерапию летальность была относительно выше.

Хотя исследования III фазы и обзоры опубликованных данных выявили одинаковые преимущества применения пред- и послеоперационной химиотерапии, нельзя исключить различий, обусловленных самой последовательностью действий. Предоперационная химиотерапия увеличивает в целом долю больных, получивших химиотерапию, не влияя на долю подвергнувшихся хирургическому вмешательству. Если же операция является первым этапом лечения, химиотерапию после нее получает лишь приблизительно 75 % больных, которые по критериям отбора подходили для назначения предоперационной химиотерапии. В исследовании NATCH²⁰ все 3 цикла предоперационной химиотерапии получило 90 % пациентов, а все 3 цикла послеоперационной — лишь 66 % больных, включенных в соответствующие группы. Предоперационная химиотерапия, возможно, увеличивает продолжительность жизни благодаря тому, что расширяет в целом круг больных, получавших химиотерапию. К сожалению, проспективных рандомизированных исследований, посвященных разрешению этого вопроса, в США пока не проводили, хотя это помогло бы определить, в каких случаях дает преимущества именно предоперационная химиотерапия.

В заключение отметим, что, по данным исследований III фазы, предоперационная химиотерапия оказывает не меньшее благоприятное влияние на продолжительность жизни, чем послеоперационная. По данным исследования S9900, 3 цикла предоперационной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином уменьшили риск смерти на 21 % и увеличили частоту 5-летней ОВ на 9 %, но разница оказалась статистически незначима. Опубликованные к настоящему времени данные клинических исследований в большей степени свидетельствуют в пользу послеоперационной химиотерапии операбельного НМРЛ.

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:** Eric Vallieres, Bristol-Myers Squibb (U); Paul A. Bunn Jr, AstraZeneca (C), ImClone Systems (C), Eli Lilly (C), GlaxoSmithKline (C), Amgen (C), Genentech (C), sanofi-aventis (C), Boehringer Ingelheim (C), Bristol-Myers Squibb (C), OSI Pharmaceuticals (C), Roche (C); David Gandara, Bristol-Myers Squibb (C), Genentech (C), AstraZeneca (U), sanofi-aventis (C), Bayer Pharmaceuticals (C), Response Genetics (U) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Eric Vallieres, Bristol-Myers Squibb; Paul A. Bunn Jr, AstraZeneca, ImClone Systems, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Amgen, Genentech, sanofi-aventis, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, OSI Pharmaceuticals, Roche; Joe B. Putnam Jr, Bristol-Myers Squibb; David Gandara, Genentech, Bristol-Myers Squibb **Средства на исследование:** David Gandara, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Pfizer **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Katherine M.W. Pisters, John J. Crowley, Wilbur A. Franklin, Paul A. Bunn Jr, Robert J. Ginsberg, David Gandara

Административная поддержка: Eric Vallieres, Wilbur A. Franklin

Предоставление материалов исследования или больных: Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, Paul A. Bunn Jr, Joe B. Putnam Jr, David Gandara

Сбор и обработка данных: Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Wilbur A. Franklin, Paul A. Bunn Jr, Kari Chansky

Анализ и интерпретация данных: Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Paul A. Bunn Jr, Kari Chansky

Подготовка рукописи: Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Paul A. Bunn Jr, Kari Chansky, David Gandara

Окончательное одобрение рукописи: Katherine M.W. Pisters, Eric Vallieres, John J. Crowley, Wilbur A. Franklin, Paul A. Bunn Jr, Joe B. Putnam Jr, Kari Chansky, David Gandara

ЛИТЕРАТУРА

- Roth J, Fossella F, Komaki R, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673-680, 1994
- Roth J, Atkinson E, Fossella F, et al: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 21:1-6, 1998
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153-158, 1994
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al: Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: A 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 47:7-14, 1999
- Dillman R, Seagren S, Herndon J, et al: Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of CALGB 8433. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996
- Sause WT, Scott C, Taylor S, et al: Radiation Therapy Oncology Group 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group 4588: Preliminary results of a phase III trial of regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:198-205, 1995
- Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach: Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:429-439, 2000
- Reference deleted
- 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
- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:2589-2597, 2005
- 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. 22:621s, 2004 (suppl; abstr 7019)
- Douillard J, 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
- Pignon J, Tribodet H, Scagliotti GV, et al: A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol* 24:366s, 2006 (suppl; abstr 7008)
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:247-253, 2001
- Depierre A, Westeel V, Milleron B, et al: 5 year results of the French randomized study comparing preoperative chemotherapy followed by surgery and primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41:S62, 2003 (suppl 2; abstr O-211)
- Sorensen JB, Riska H, Ravn J, et al: Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *J Clin Oncol* 24:400s, 2006 (suppl; abstr 7146)
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al: Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review. *Lancet* 369:1929-1937, 2007
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al: A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up data of ChEST. *J Clin Oncol* 26:399s, 2008 (suppl; abstr 7508)
- Felip E, Massuli B, Alonso G, et al: Surgery alone, preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy followed by surgery, or surgery followed by adjuvant paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer: Results of the NATCH multicentre randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 27:382s, 2009 (suppl; abstr 7500)
- Berghmans T, Paesmans M, Meert A, et al: Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 49:13-23, 2005
- Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: A systematic review and meta-analysis of the literature: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 1:611-621, 2006
- Piedbois P, Buyse M: Meta-analyses based on abstracted data: A step in the right direction, but only a first step. *J Clin Oncol* 22:3839-3840, 2004
- Lim E, Harris G, Patel A, et al: Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26:408s, 2008 (suppl; abstr 7546)
- Martin J, Ginsberg R, Abolhoda A, et al: Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: The risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 72:1149-1154, 2001
- Rusch V, Albain K, Turrisi A, et al: Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Outcomes and implications for surgical management in North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 49:S15, 2005 (suppl 2; abstr O-035)



Успехи в лечении гепатобластомы высокого риска у детей с помощью интенсивной полихимиотерапии и операции: окончательные результаты исследования SIOPEL-3HR

Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Derek Roebuck, Margaret Childs, Arthur Zimmermann, Veronique Laithier, Jean-Bernard Otte, Beatriz de Camargo, Gordon MacKinlay, Marcelo Scopinaro, Daniel Aronson, Jack Plaschkes, Giorgio Perilongo

Departments of Pediatric Oncology and of Pediatric Surgery, Emma Children's Hospital/Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands; International Breast Cancer Study Group, Coordinating Center; and Department of Surgical Pathology, Institute of Pathology; and Department of Surgery, University Children's Hospital, Bern, Switzerland; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), Data Centre, Leicester; and Departments of Haematology and Oncology and of Radiology, Great Ormond St Hospital for Children, London; and Department of Paediatric Surgery, Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, United Kingdom; Department of Pediatrics, Institut Gustave Roussy, Villejuif Cedex; and Department of Pediatric Hemato-Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Besancon, France; Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; Department of Pediatric Surgery, Universite Catholique de Louvain, Saint-Luc University Clinics, Brussels, Belgium; Department of Research, Hospital do Cancer, Sao Paulo, Brazil; Department of Hemato-Oncology, Hospital Prof Dr J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina; and Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital of Padua, Padua, Italy.

Получено 24 февраля 2009 г.; одобрено 23 февраля 2010 г.; до выхода из печати опубликовано 20 апреля 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 Jozsef Zsiros, MD, PhD, Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands; e-mail: j.zsiros@amc.uva.nl.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2815-2584/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857

РЕФЕРАТ

Цель

Задачей исследования являлось определение эффективности нового предоперационного режима химиотерапии с целью повышения частоты излечения детей с гепатобластомой высокого риска.

Характеристика больных и методы исследования

Критерии высокого риска были следующими: опухолевое поражение всех долей печени (т. е. дооперационная распространенность IV стадии [PRETEXT-IV]), или инвазия в сосуды (воротная вена [P+], три печеночных вены [V+]), или внутрибрюшинное распространение за пределы печени (E+), или наличие отдаленных метастазов, или уровень α -фетопротейна менее 100 нг/мл на момент диагноза. Пациентам попеременно проводили циклы химиотерапии цисплатином или комбинацией карбоплатина и доксорубицина (7 циклов до операции, 3 — после) и выполняли хирургическое лечение.

Результаты

Из 151 больного (у 150 удалось оценить ответ на лечение) у 118 (78,7 %) был получен частичный ответ на химиотерапию. Радикальное удаление опухоли печени удалось выполнить у 115 (76,2 %) больных. Это была резекция печени (55,6 %) или гепатэктомия с последующей трансплантацией печени (20,6 %). У 106 (70,2 %) детей было выполнено радикальное удаление всех опухолевых очагов (включая метастазы). Среди больных, у которых исходно определялись метастазы в легких, у 52,2 % после завершения химиотерапии наблюдалась полная регрессия этих метастазов. У 50 % больных, у которых единственным фактором высокого риска была опухоль PRETEXT-IV, стало возможным выполнить радикальную операцию в объеме резекции. 3-летняя бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 65 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 57–73 %) и 69 % (95% ДИ 62–77 %) соответственно для всех пациентов. БСВ и ОВ у больных с опухолью PRETEXT-IV равнялись соответственно 68 и 69 %, а у больных с метастазами — 56 и 62 %.

Заключение

Описанный режим лечения позволяет сделать значительную часть опухолей резектабельными и, в отличие от ранее опубликованных работ, приводит к увеличению продолжительности жизни у больных с гепатобластомой высокого риска.

J Clin Oncol 28:2584-2590. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

В первом исследовании международной группы Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL), в котором применяли предоперационную химиотерапию (PLADO; цисплатин в комбинации с доксорубицином) и отсроченное хирургическое лечение у всех больных, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигла 75 %, а бессобытийная выживаемость (БСВ) — 66 %.¹ Тем не менее, как и в других исследованиях,²⁻⁹ прогноз больных, у которых опухоль распространяется на все четыре доли печени или имеются метастазы, оставался неудовлетворительным (5-летние ОВ и БСВ составили 46 и 28 % соответственно¹).

Для улучшения выживаемости больных с плохим прогнозом группа SIOPEL приняла

решение в последующих исследованиях интенсифицировать химиотерапию (ХТ). Ранее было показано, что карбоплатин, производное платины с другим профилем активности и токсичности по сравнению с цисплатином, обладает значительной клинической эффективностью у больных с распространенной или рецидивирующей гепатобластомой, поэтому он был добавлен к основному режиму PLADO.^{10,11} В новой схеме циклы карбоплатина чередуются с циклами цисплатина в комбинации с доксорубицином каждые 14 дней в отличие от режима PLADO, в котором химиопрепараты вводят каждые 21 день. Кроме того, больным, у которых после ХТ первичная опухоль остается нерезектабельной, рекомендовано проводить гепатэктомию с последующей ортотопической трансплантацией печени (ОТП).¹²⁻¹⁵

Выполнимость нового подхода была проверена в пилотном исследовании (SIOPEL-2HR),¹⁶ после чего было начато исследование SIOPEL-3HR, направленное на определение эффективности данной лечебной тактики в международном многоцентровом проспективном клиническом исследовании.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные

В исследовании принимали участие дети и подростки младше 16 лет с гепатобластомой высокого риска, ранее не получавшие лечения по этому поводу. Критерии высокого риска были следующими: опухоль определяется во всех четырех долях печени (т. е. дооперационная распространенность IV стадии [PRETEXT-IV]), либо имеются отдаленные метастазы (M+), либо имеется распространение опухоли на полую вену, или три печеночных вены (V+), или на главный ствол и/или обе ветви воротной вены (P+), либо внутрибрюшинное распространение за пределы печени, подтвержденное биопсией (E+). В ходе исследования были получены клинические данные, ясно указывающие на то, что исходно низкий уровень α -фетопротеина (АФП < 100 нг/мл) или разрыв опухоли на момент включения связаны с плохим прогнозом.¹⁷ В связи с этим оба показателя были добавлены к списку изначальных критериев включения (с февраля 2000 г. и октября 2004 г. соответственно).

Обязательным условием включения для детей младше 6 мес., старше 3 лет и детей с нормальным уровнем АФП в сыворотке была биопсия первичной опухоли. Распространенность опухолевого процесса оценивали с помощью КТ или МРТ брюшной полости, а также рентгенографии или КТ грудной клетки при наличии там опухолевых узлов.¹⁸ Стадию опухолевого процесса определяли по системе PRETEXT, которая основана на результатах лучевой диагностики.^{1,19} Все образования в легких, зафиксированные с помощью рентгенографии или КТ, которые по своему размеру, локализации и внешнему виду не могли быть однозначно отнесены к доброкачественным, расценивались как метастазы. Централизованный пересмотр изображений использовали при постановке диагноза в трудных для интерпретации случаях (см. приложение, доступное только через Интернет). Необходимым условием участия в исследовании также был пересмотр гистологических препаратов, полученных из биоптатов опухоли и операционного материала.

Исследование было одобрено этическими комитетами всех учреждений, где оно проводилось. Пациенты и/или их родители давали информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение

Вначале больные получали циклы поочередно цисплатина или комбинации карбоплатина и доксорубина (рис. 1). Подробности проведения ХТ и рекомендации по коррекции доз препаратов приведены в приложении (доступно только через Интернет). После 7 циклов ХТ оценивали резектабельность опухоли. Если опухоль расценивалась как резектабельная, выполняли радикальное хирургическое лечение, после которого проводили еще 3 цикла ХТ в том же режиме. В том случае, если опухоль оставалась нерезектабельной, пациентам проводили еще 3 цикла ХТ и затем, если это было возможно, выполняли радикальное хирургическое лечение. Если и на данном этапе опухоль по-прежнему оставалась нерезектабельной, рассматривали возможность гепатэктомии с последующей пересадкой печени. Вне зависимости от того, на каком этапе выполняли хирургическое лечение, пациентам максимально проводили 10 циклов ХТ. При сохранении микроскопической остаточной опухоли после хирургического лечения никакой дополнительной терапии не проводили. У больных с метастатическим процессом остав-

шиеся после предоперационной ХТ очаги по возможности иссекали. Допускалось применение гранулоцитарного колоннестимулирующего фактора и дексразоксана.

Оценка ответа на лечение

Ответ на лечение оценивали по уровню АФП (еженедельно) и данным лучевой диагностики (после 2, 4 и 7-го циклов; см. приложение, доступное только через Интернет). Формальный ответ на ХТ оценивали по уровню АФП и данным соответствующих лучевых исследований (КТ или МРТ) после 7 циклов ХТ. При этом использовали следующие определения: полная регрессия (ПР) — отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП; частичная регрессия (ЧР) — любое уменьшение объема опухоли в сочетании со снижением уровня АФП (уменьшение более чем в 10 раз по сравнению с исходным значением); стабилизация заболевания — отсутствие изменений объема опухоли и уровня АФП (или его снижение менее чем в 10 раз); прогрессирование заболевания — однозначное увеличение опухолевых очагов в одном измерении и более и/или однозначное увеличение уровня АФП на любую величину (три еженедельных измерения). Общий ответ на лечение оценивался по худшему ответу со стороны первичной опухоли и метастазов. Резектабельность опухоли определяли после 7 циклов ХТ (в случае нерезектабельности — еще и после 10 циклов) по данным соответствующих лучевых методов.

Токсичность лечения

Лабораторные исследования повторяли перед каждым циклом ХТ. Перед началом лечения, перед операцией и после завершения лечения выполняли аудиограмму, ЭхоКГ и определяли скорость клубочковой фильтрации (см. приложение, доступное только через Интернет). Токсичность оценивали по шкале общих критериев токсичности Национального института рака США, версия 2.0. Ототоксичность классифицировали по критериям Брока.²⁰

Статистические методы

Исследование SIOPEL-3HR представляет собой проспективное исследование с одной группой больных, направленное на изучение эффективности описанной тактики лечения. Исследование было спланировано таким образом, чтобы включить не менее 90 больных на протяжении 5 лет, причем период наблюдения за последним пациентом должен был составлять не менее 3 лет. Основными исследуемыми показателями были общая частота ответов на ХТ и частота радикальных операций. Другими исследуемыми показателями были также ОБ и БСВ.

Кривые выживаемости были построены методом Каплана—Мейера. Доверительные интервалы (95% ДИ) для выживаемости были рассчитаны по формуле Гринвуда, а для частот — с использованием точного биномиального распределения. Все статистические расчеты были выполнены на программном обеспечении SAS, версия 9.1 (SAS Institute, США).

Определение исходов лечения

При анализе ответов на лечение учитывали только тех больных, которые получили предоперационную ХТ. Радикальное вмешательство определялось как удаление всех опухолевых очагов, обнаруженных во время операции. При анализе частоты операций учитывали всех больных независимо от того, получали они ХТ или нет, была ли предпринята попытка хирургического лечения или нет. Полной ремиссией считали отсутствие признаков заболевания по данным лучевой диагностики и нормальный уровень АФП. Общая продолжительность жизни рассчитывалась как время от момента диагноза до смерти (от любой причины) или даты последнего обследования. Бессобытийная продолжительность жизни рассчитывалась

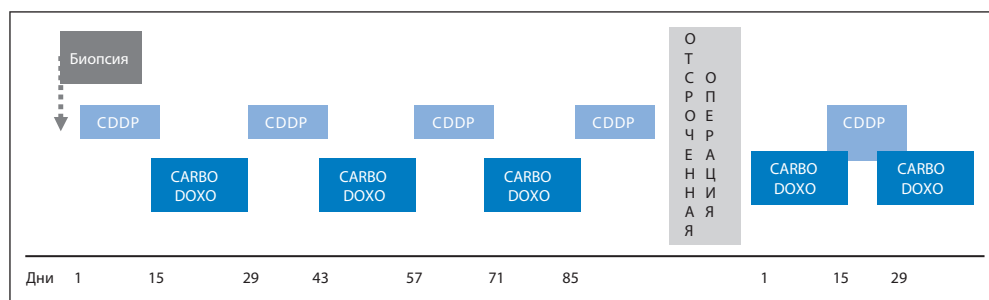


Рис. 1. Лечебная тактика в исследовании группы International Childhood Liver Tumours Strategy Group 3HR. CDDP — цисплатин 80 мг/м² в/в на протяжении 24 ч; CARBO — карбоплатин 500 мг/м² в/в на протяжении 1 ч; DOXO — доксорубин 60 мг/м² в/в на протяжении 48 ч

Таблица 1. Исходная демографическая и клиническая характеристика 151 больного

Показатель	Больные	
	абс.	%
Возраст, годы	21 мес.	
Медиана	21 мес.	
Диапазон	1 день — 15,4 года	
0 — < 1	35	23,2
1 — < 3	80	53,0
≥ 3	36	23,8
Пол		
Девочки	61	40,4
Мальчики	90	59,6
АФП, нг/мл	183 950	
Медиана	183 950	
Диапазон	1–10 980 000	
< 100	12	8,0
Стадия PRETEXT		
I	1	0,7
II	21	13,9
III	55	36,4
IV	74	49,0
Инвазия в сосуды или распространение опухоли в брюшную полость за пределы печени (V+, и/или P+, и/или E+)	70	46,4
Наличие отдаленных метастазов (M+)	70	46,4
Разрыв опухоли при постановке диагноза	0	0,0

Сокращения: PRETEXT — исходная распространенность опухоли; E+ — распространение за пределы печени на органы брюшной полости; M+ — наличие отдаленных метастазов; P+ — инвазия в воротную вену; V+ — инвазия в три печеночные вены.

лась как время от момента диагноза до даты прогрессирования, рецидива, смерти или даты последнего обследования в зависимости от того, какое из этих событий наступит первым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных

В период между июнем 1998 г. и декабрем 2004 г. в исследование включено 164 больных из 22 стран. Не удовлетворяли критериям включения 3 пациента вследствие неправильного определения группы риска ($n = 2$) или отсутствия информированного согласия ($n = 1$). Из анализа были исключены 10 пациентов вследствие полного отсутствия документации ($n = 2$), начала лечения с операции ($n = 2$) или значительных отклонений от протокола (например, при проведении ХТ) ($n = 6$). Клиническая характеристика остальных больных ($n = 151$) приведена в табл. 1. Пересмотр изображений проведен у 12 больных. Биопсия опухоли выполнена 113 больным. Пересмотр гистологических препаратов в центральной лаборатории проведен у 79 пациентов, в 78 случаях был подтвержден исходный диагноз. У 1 больного была выявлена злокачественная рабдоидная опухоль (он также был включен в анализ). Один ребенок умер вследствие осложнений биопсии до начала лечения. У 46,6 % больных легочные метастазы выявлялись только при КТ.

Предоперационную ХТ получило 150 больных. Снижение дозы потребовалось у 18,7 % пациентов при проведении 5 % циклов, в основном вследствие гематологической токсичности (см. приложение, доступное только через Интернет). Послеоперационную ХТ провели 103 больным (медиана 3 цикла). Больным после ОТП ($n = 23$) также была проведена послеоперационная ХТ (диапазон 1–4 цикла; медиана 2 цикла).

Ответ на химиотерапию

У 118 (78,7 %) больных удалось добиться частичного ответа на ХТ (95% ДИ 71,2–84,9 %), у 10 детей — стабилизации заболевания, в одном случае ответ на лечение не удалось правильно оценить вследствие экстренного характера операции, а в 13 — зарегистрировано прогрессирование заболевания. В 8 случаях ответ на лечение не оценен в связи с ранней смертью больных ($n = 6$) или недостаточным количеством данных ($n = 2$). Из 69 больных, у которых исходно определялись метастазы в легких и которым была проведена предоперационная ХТ, у 36 (52,2 %) удалось достичь ПР, у 13 — ЧР, у 2 — стабилизации легочных метастазов на фоне только ХТ. У 7 больных наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предоперационной ХТ. У 11 пациентов ответ на лечение оценить не удалось.

Результаты хирургического лечения

Радикальное удаление опухоли печени было проведено 115 больным, в 84 случаях выполнена резекция печени, в 31 — ОТП. Таким образом, радикальную операцию удалось выполнить у 76,2 % больных (95% ДИ 68,6–82,7 %). Среди этих пациентов 11 имели микроскопическую остаточную опухоль в печени. У 6 больных оставались макроскопические опухоли; у 2 пациентов опухоль оставалась нерезектабельной, а 20 больных не получили хирургического лечения вследствие прогрессирования или смерти на фоне предоперационной ХТ. Четверо детей умерли от осложнений хирургического лечения (1 — после трансплантации печени). У 4 больных операция не была должным образом описана. Радикальная операция на всех опухолевых очагах (включая метастазы) была проведена у 106 больных (70,2 %, 95% ДИ 62,2–77,4 %). Операцию на печени выполняли после 4–10 (для ОТП — 5–10) циклов ХТ (медиана 7 циклов).

У 12 из 15 больных, у которых был отмечена неполная регрессия легочных метастазов, опухоль печени была радикально удалена, у 3 пациентов удалось радикально удалить и легочные метастазы.

Из 74 больных с опухолью PRETEXT-IV у 31 удалось выполнить радикальную резекцию печени, а 26 детям потребовалась ОТП, что вместе обеспечило частоту выполнения радикальной операции в 77 % случаев.

У 11 больных с микроскопической остаточной опухолью операция была выполнена после 4–10 циклов (медиана 7 циклов). У 10 больных после операции проведено 2–4 цикла послеоперационной ХТ (медиана 3 цикла).

Выживаемость

Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 54 мес. К последнему обследованию у 53 больных произошли следующие события: прогрессирование болезни на фоне ($n = 13$) или после ($n = 17$) предоперационной ХТ, рецидив ($n = 15$) или смерть от других причин ($n = 8$). 47 больных умерли: 26 — из-за прогрессирования заболевания, 13 — в результате рецидива болезни, 8 — вследствие других причин (хирургические осложнения, $n = 4$; разрыв опухоли, $n = 2$; токсичность лечения, $n = 1$; осложнения биопсии, $n = 1$). 6 больных, у которых наступили неблагоприятные события (прогрессирование и рецидив, $n = 3$ в каждой группе), были живы на момент последнего обследования, у 5 больных не было признаков заболевания, и у 1 больного наступило прогрессирование болезни.

3-летние БСВ и ОВ, рассчитанные методом Каплана—Мейера для всей группы, составили 65 (95% ДИ 57–73 %) и 69 % (95% ДИ 62–77 %) соответственно (рис. 2). БСВ и ОВ больных, подвергшихся радикальным операциям,

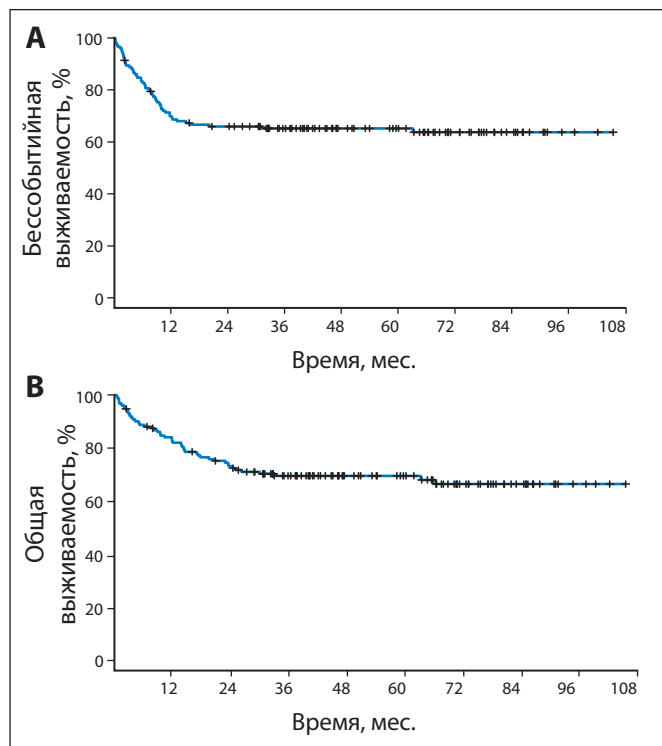


Рис. 2. Кривые Каплана—Мейера для бессобытийной (А) и общей выживаемости (В)

равнялись соответственно 83 (95% ДИ 76–90 %) и 87 % (95% ДИ 81–94 %). Выживаемость больных с опухолью PRETEXT-IV или отдаленными метастазами приведена в табл. 2.

У 31 из 36 больных с отдаленными метастазами, у которых наблюдалась ПР легочных метастазов, также удалось выполнить радикальную операцию на печени: резекцию ($n = 26$) либо ОТП ($n = 5$). У 2 из 26 больных возник рецидив заболевания в легких, однако они все еще оставались живы, а из 5 больных, перенесших ОТП, рецидив в легких возник у 4, и эти пациенты умерли.

Исходы лечения 15 детей с неполной регрессией легочных метастазов оказались следующими: все 3 больных, у которых удалось радикально удалить опухоль печени и метастазы в легких, были живы и не имели признаков заболевания; из 9 пациентов, у которых радикально удалили опухоль печени, однако не оперировали по поводу сохранившихся метастазов в легких, у 4 возник рецидив в легких и 3 умерли. Все 3 пациента, которым не удалось выполнить хирургическое удаление первичной опухоли печени, умерли.

Для лучшего понимания влияния различных факторов высокого риска на результаты лечения также были проанализированы отдельные подгруппы пациентов: больные с опухолью PRETEXT-IV, больные с распространением опухоли на сосуды/внутрибрюшинным распространением, больные с отдаленными метастазами вне зависимости от распространенности первичной опухоли, больные с низким уровнем АФП (табл. 3).

У 8 из 31 больного после ОТП возник рецидив заболевания и наступила смерть. 3-летние БСВ и ОВ у больных, перенесших ОТП, составили 74 и 75 % соответственно. Среди 23 больных, которым проводилась ХТ после трансплантации печени, у 5 возник рецидив заболевания, закончившийся летальным исходом. У 2 из 151 пациента с микроскопической остаточной опухолью тоже возник рецидив заболевания, оба умерли.

Побочные эффекты

Острые побочные эффекты ХТ перечислены в табл. 4. Один больной умер вследствие инфекционного осложнения на фоне нейтропении и полиорганной недостаточности после 4-го цикла ХТ. Отсроченные побочные эффекты будут предметом отдельного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для повышения эффективности ХТ был введен новый препарат (карбоплатин), а также было использовано быстрое чередование циклов. По сравнению с SIOPEL-1 (PLADO) это привело к более частому введению производных платины

Таблица 2. Данные о выживаемости в исследовании SIOPEL-3HR по сравнению с результатами других недавних исследований кооперированных групп

Кооперированное исследование/группа больных	Включаемые стадии	Число больных	Период наблюдения, годы	БСВ/ВБП			ОВ			
				Время, годы	%	SD	95% ДИ	Время, годы	%	SD
Больные с отдаленными метастазами на момент диагноза										
SIOPEL-3HR	M+	70	4,5	3	56		44–68	3	62	50–73
SIOPEL-1 ¹	M+	31	5,0	5	28		12–44	5	57	39–75
SIOPEL-2HR ¹⁶	M+	25	3,0	—				3	44	
INT-0098 ⁵	IV	40	5,7	5	25	7		5	37	8
POG-9345 ¹⁰	IV	11	6,2	5	27	16		5	27	16
HB94 ⁶	IV	14						Живы ($n = 3$)		
HB99 ²³	III/IV ($n = 3$), IV ($n = 6$)	9	—	—				Живы, БПЗ ($n = 6$); живы, СПЗ ($n = 1$); умерли ($n = 2$)		
JPLT-1 ²⁴	IV	20	6,3	3	38,6			6	32,4	
Больные с опухолью PRETEXT-IV										
SIOPEL-3HR	P IV (в т. ч. M+)	74	4,5	3	68		57–78	3	69	59–80
SIOPEL-3HR	P IV (без M+)	52	4,5	3	75		64–86	3	76	64–88
SIOPEL-1 ¹	P IV (в т. ч. M+)	39	5,0	5	46		31–62	5	57	41–73
SIOPEL-2HR ¹⁶	P IV (без M+)	21	3,0	—				3	61	

Сокращения: III/IV — стадия III, высокий риск; M+ — отдаленные метастазы; P IV — PRETEXT-IV (исходная распространенность опухоли); SD — стандартное отклонение; БПЗ — без признаков заболевания; ВБП — выживаемость без прогрессирования; СПЗ — с признаками заболевания.

Таблица 3. Результаты лечения больных в зависимости от факторов высокого риска

Фактор	Число больных	Общий ответ на лечение		Радикальная операция				3-летняя БСВ, %	3-летняя ОВ, %
		абс.	%	РР		ОТП			
				абс.	%	абс.	%		
Только опухоль PRETEXT-IV ^a	49	46	94	24	49	19	39	75	77
Отдаленные метастазы ^b	66	46	70	30	45	6	9	57	63
Только V+, или P+, или E+ ^c	24	20	83	17	71	5	21	83	92
АФП < 100 нг/мл ^d	12	6	50	4	33	1	8	33	33
Всего	151	118	78	75	50	31	21	65	69
95% ДИ			71–85		41–58		14–28	57–73	62–77

ПРИМЕЧАНИЕ. Один больной, который умер в результате осложнения биопсии, был исключен из анализа частоты ответов на лечение.
Сокращения: РР — радикальная резекция печени ± резекция легкого по поводу метастазов; PRETEXT — исходная распространенность опухоли; E+ — распространение за пределы печени на органы брюшной полости; M+ — наличие отдаленных метастазов; P+ — инвазия в воротную вену; V+ — инвазия в три печеночные вены; ОТП — ортотопическая трансплантация печени ± резекция легкого по поводу метастазов.
^a Больные с метастазами или АФП < 100 нг/мл исключены из данной подгруппы.
^b Больные с низким уровнем АФП исключены из данной подгруппы.
^c Больные с опухолью PRETEXT-IV, или метастазами, или АФП < 100 нг/мл исключены из данной подгруппы.
^d Все больные с АФП < 100 нг/мл вне зависимости от распространенности опухоли.

(каждые 14 vs 21 день), в то время как общая кумулятивная доза цисплатина и доксорубина несколько уменьшилась (см. приложение, доступное только через Интернет). В пилотном исследовании SIOPEL-2HR был использован такой же режим, как и в SIOPEL-3HR, однако по практическим соображениям порядок введения препаратов был несколько иным.

У всех больных, принявших участие в исследовании, общая частота ответа на лечение и общая частота радикальных операций могут служить подтверждением хороших результатов, полученных в пилотном исследовании SIOPEL-2HR (частота ответа 78 %, частота радикальных операций 67 %, $n = 58$).¹⁶ Данные, касающиеся выживаемости, лучше по сравнению с результатами пилотного исследования (3-летняя БСВ и стандартное отклонение 48 ± 13 %, ОВ 53 ± 13 %).¹⁶ Допуская, что цисплатин представляет собой наиболее эффективный препарат для лечения гепатобластомы, более высокая общая кумулятивная доза цисплатина,

достигнутая в SIOPEL-3HR (400 vs 320 мг/м²), может отчасти объяснить такие различия.

Применяемая методика лечения показала свою высокую эффективность у больных с отдаленными метастазами. У половины детей легочные метастазы исчезли на фоне только одной химиотерапии, еще у 20 % удалось добиться ЧР. Радикальное удаление всех опухолевых очагов было возможным более чем у 50 % больных с исходно диссеминированной болезнью, что привело к улучшению (бесспорной) выживаемости в данной группе детей по сравнению с предыдущими исследованиями SIOPEL^{16,21,22} (см. табл. 2). В отношении исследования SIOPEL-1 улучшение результатов (БСВ с 28 до 56 %) может быть связано с большей интенсивностью дозы химиотерапевтического режима. Хотя можно предположить, что повышение качества средств визуализации, которые применялись в данном исследовании, могло способствовать большей доле детей с мелкими легочными метастазами, доля больных, у которых метастазы обнаруживались только на КТ (46,1 %), осталась приблизительно такой же, как и в исследовании SIOPEL-1 (41,9 %), что делает такое предположение маловероятным.

Достижение РР в отношении легочных метастазов на фоне ХТ может гарантировать хорошую выживаемость только лишь в сочетании с радикальной операцией на печени (только у 2 из 26 таких детей развились рецидивы заболевания, но никто из них не умер). Напротив, у больных, у которых выполнена ОТП и наблюдается ПР легочных метастазов после предоперационной ХТ, риск развития рецидива в легких очень велик (4 из 5 таких детей умерли вследствие легочного рецидива). Послеоперационная ХТ, вероятно, не снижает риск рецидива в данной группе больных (3 из 4 детей, у которых развился рецидив, получали послеоперационную ХТ в соответствии с протоколом). Эти данные подчеркивают необходимость осторожного индивидуального подхода к ОТП у каждого пациента с изначально имеющимися легочными метастазами и свидетельствуют о потребности в дальнейших исследованиях роли ОТП у больных с диссеминированным процессом.

Представленные данные подчеркивают роль хирургического удаления остаточной опухоли в легких после предоперационной ХТ. Все 3 больных после радикального удаления как первичной опухоли печени, так и остаточных метастазов в настоящее время излечены, в то время как у 4 из 9 больных, перенесших операцию на печени и с неудаляемыми резидуальными легочными метастазами, возник рецидив в легких (3 из них умерли). По нашим данным, не было

Таблица 4. Побочные эффекты химиотерапии, развившиеся в процессе лечения

Побочный эффект	Число больных с доступной информацией	Побочные эффекты	
		Больные, %	Циклы, %
Фебрильная нейтропения III–IV степени	150	76,5	19,8
Инфекционные осложнения III–IV степени	150	51,7	10,6
Анемия или тромбоцитопения, потребовавшая переливания компонентов крови	150	88,7	40,0
Стоматит III–IV степени	150	8,7	1,6
Наименьшее значение СКФ, мл/мин/1,73 м ²	109		
60–79		19,3	—
< 60		13,8	—
Концентрация Mg ²⁺ менее нижней границы нормы	123	59,4	—
Наименьшее значение ФВЛЖ < 28 %	104	2,9	—
Наиболее выраженное снижение слуха по критериям Брока ⁷	86		
Степень I		5,8	—
Степень II		4,7	—
Степень III		1,2	—
Степень IV		0,0	—

ПРИМЕЧАНИЕ. Степень выраженности побочных эффектов приведена в соответствии с критериями NCI CTC, версия 2.0.
Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

каких-либо явных клинических или гистологических различий между теми 4 детьми, у которых возник рецидив, и теми, у кого сохраняется ответ на лечение, что делает невозможным прогноз течения болезни.

Больным с опухолью PRETEXT-IV (т. е. нерезектабельная опухоль по данным КТ/МРТ), судя по всему, новая тактика лечения также может принести пользу. У половины из них опухоль печени стала резектабельной после предоперационной ХТ, что позволяет выполнить органосохраняющую резекцию печени. У значительной доли остальных больных ОТП становится способом излечения (3-летние БСВ и ОВ для всех больных, подвергнутых трансплантации, составили 74 и 75 % соответственно). Наши данные свидетельствуют в пользу ранее сделанных наблюдений о том, что микроскопическая остаточная опухоль после операции на печени не является фактором плохого прогноза (3-летняя ОВ 82 %).

Прогноз для больных с уровнем АФП < 100 нг/мл остается плохим. Это может быть отчасти объяснено отсутствием дифференцировки опухоли по данным гистологического исследования, как это предполагалось ранее¹⁷ и было подтверждено у 3 из 12 больных в нашем исследовании. У остальных 9 больных не было каких-либо определенных клинических или патоморфологических особенностей, которые бы могли объяснить плохой прогноз (см. приложение, доступное только через Интернет).

Результаты, приведенные в табл. 3, говорят о том, что различные факторы высокого риска имеют разное влияние на исход лечения, что приводит к сильно отличающемуся прогнозу в отдельных подгруппах: 3-летняя ОВ варьирует от 33 % у больных с низким уровнем АФП до 92 % у больных только с внутрибрюшинным распространением опухоли или инвазией в сосуды. Эти результаты отражают вероятность биологических и клинических различий между подгруппами и подчеркивают необходимость более индивидуализированного подхода к пациентам с гепатобластомой высокого риска.

В связи с большими различиями между системами стадирования, применяемыми разными исследовательскими группами, более или менее достоверное сравнение наших результатов с данными других национальных и международных исследований возможно только для пациентов с диссеминированной болезнью (стадия IV). Несмотря на различные лечебные подходы в исследованиях, опубликованных к настоящему времени, результаты лечения таких больных остаются плохими (см. табл. 2).

В обоих североамериканских исследованиях (INT-0098, в котором применяли цисплатин/винкристин/5-фторурацил или цисплатин/доксорубин, и POG-9345 с применением карбоплатина/5-фторурацила/винкристина с последующей «терапией спасения» высокими дозами цисплатина/этопозид) 5-летняя БСВ составила приблизительно 25%.^{5,10} В германском исследовании НВ-94 (ифосфамид/цисплатин/доксорубин с последующим введением карбоплатина/этопозид) только 3 (21 %) из 14 больных были живы на момент проведения анализа.⁶ Предварительные данные исследования НВ-99 (2 цикла карбоплатина/этопозид с последующей высокодозной ХТ) также не предполагают получения лучшего результата.²³ В японском исследовании с использованием цисплатина и 4'-о-тетрагидропираниладриамицинадриамицина 3-летняя БСВ составила 38,6%.²⁴

В недавнем межгрупповом исследовании (INT-9645) поочередное введение карбоплатина и цисплатина больным с III и IV стадиями гепатобластомы привело к более высокому риску неудачи лечения по сравнению со стандартной терапией (цисплатин/5-фторурацил/винкристин): 1-летняя БСВ составила 37 vs 57%.²⁵ Был сделан вывод, что интен-

сифицированная ХТ препаратами платины — неэффективная тактика для улучшения результатов лечения детей с распространенными стадиями гепатобластомы. Тем не менее наши результаты свидетельствуют о том, что поочередное введение (каждые 14 дней) двух производных платины с различным профилем токсичности в комбинации с доксорубицином эффективно для лечения нерезектабельной/метастатической гепатобластомы. Основное отличие между исследованиями INT-9645 и SIOPEL-3HR заключается в применении доксорубина в исследовании SIOPEL, что может вносить свой вклад в повышение эффективности лечения.

Острая токсичность, наблюдавшаяся в данном исследовании, была приемлемой и сопоставимой с таковой в предыдущих исследованиях SIOPEL. Для полноценного понимания влияния ХТ на качество жизни длительно живущих пациентов потребуются более длительный период наблюдения. Принимая во внимание, что общая кумулятивная доза как цисплатина, так и доксорубина в данном исследовании была ниже, чем в SIOPEL-1, есть основания полагать, что частота отсроченной кардиотоксичности и нефротоксичности будет меньше.

Результатом настоящего исследования стало улучшение возможностей излечивать детей с распространенной гепатобластомой высокого риска. Мы надеемся, что как использование интенсифицированного режима ХТ, так и рекомендации по активному хирургическому лечению (включая ОТП) внесли свой вклад в получение лучших результатов. Исследовательская группа SIOPEL в настоящее время изучает эффективность схемы с высокими дозами цисплатина у больных с гепатобластомой высокого риска и эффективность иринотекана у больных с рецидивом заболевания. Эти подходы могут стать частью будущей лечебной тактики при распространенной гепатобластоме.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Giorgio Perilongo

Административная поддержка: Margaret Childs

Предоставление материалов исследования или больных: Jozsef Zsiros, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Jean-Bernard Otte, Beatriz de Camargo, Gordon MacKinlay, Marcelo Scopinaro, Daniel Aronson, Jack Plaschkes, Giorgio Perilongo

Сбор и обработка данных: Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Margaret Childs, Veronique Laithier, Giorgio Perilongo

Анализ и интерпретация данных: Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Derek Roebuck, Arthur Zimmermann, Jean-Bernard Otte, Jack Plaschkes, Giorgio Perilongo

Подготовка рукописи: Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Derek Roebuck, Margaret Childs, Arthur Zimmermann, Jean-Bernard Otte, Giorgio Perilongo

Окончательное одобрение рукописи: Jozsef Zsiros, Rudolf Maibach, Elizabeth Shafford, Laurence Brugieres, Penelope Brock, Piotr Czauderna, Derek Roebuck, Margaret Childs, Arthur Zimmermann, Veronique Laithier, Jean-Bernard Otte, Beatriz de Camargo, Gordon MacKinlay, Marcelo Scopinaro, Daniel Aronson, Jack Plaschkes, Giorgio Perilongo

ЛИТЕРАТУРА

1. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al: Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: A successful approach—Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 18:3819-3828, 2000
2. Evans AE, Land VJ, Newton WA, et al: Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 50:821-826, 1982
3. Perilongo G, Shafford EA: Liver tumours. *Eur J Cancer* 35:953-958, 1999
4. Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J: SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet Oncol* 1:94-100, 2000
5. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 18:2665-2675, 2000
6. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al: Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: A report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 95:172-182, 2002
7. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al: Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 9:2167-2176, 1991
8. von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al: Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma: A report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 30:845-852, 1995
9. von Schweinitz D, Burger D, Bode U, et al: Results of the HB-89 Study in treatment of malignant epithelial liver tumors in childhood and concept of a new HB-94 protocol: Ergebnisse der Studie HB-89 bei der Behandlung maligner epithelialer Lebertumoren des Kindesalters und Konzept eines neuen Protokolls HB-94 [in German]. *Klin Padiatr* 206:282-288, 1994
10. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al: Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 20:3438-3444, 2002
11. Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al: Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: A report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr* 211:305-309, 1999
12. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 42:74-83, 2004
13. Otte JB: Paediatric liver transplantation: A review based on 20 years of personal experience. *Transpl Int* 17:562-573, 2004
14. Otte JB, de Ville de GJ, Reding R: Liver transplantation for hepatoblastoma: Indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* 9:557-565, 2005
15. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al: Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era: Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 41:1031-1036, 2005
16. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: Final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 40:411-421, 2004
17. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al: Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 44:545-550, 2008
18. Roebuck DJ, Olsen O, Pariente D: Radiological staging in children with hepatoblastoma. *Pediatr Radiol* 36:176-182, 2006
19. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al: Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: Results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 23:1245-1252, 2005
20. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, et al: Cisplatin ototoxicity in children: A practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 19:295-300, 1991
21. Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al: Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma: Results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 36:1418-1425, 2000
22. Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al: Hepatoblastoma presenting with lung metastases: Treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. *Cancer* 89:1845-1853, 2000
23. Haberle B, Bode U, von SD: Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma: An interim report of the German Liver Tumor Study HB99 [German]. *Klin Padiatr* 215:159-165, 2003
24. Matsunaga T, Sasaki F, Ohira M, et al: Analysis of treatment outcome for children with recurrent or metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 19:142-146, 2003
25. Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al: Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 24:2879-2884, 2006



Клиническое исследование II фазы бевацизумаба, талидомида, доцетаксела и преднизолона у больных метастатическим гормонорезистентным раком простаты

Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, Sukyung Woo, Seth M. Steinberg, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Min-Jung Lee, Yeong Sang Kim, Haihao Sun, Ravi A. Madan, Lea Latham, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut

РЕФЕРАТ

Цель

Ранее было показано, что талидомид, по-видимому, усиливает эффективность доцетаксела у больных метастатическим гормонорезистентным раком простаты (ГРРП). Использование доцетаксела с бевацизумабом во II фазе клинических исследований также значительно улучшило противоопухолевую активность. Отсюда предположение, что применение доцетаксела в комбинации с антиангиогенными препаратами с различным механизмом действия приведет к дальнейшему повышению эффективности. С целью изучить переносимость и эффективность комбинации было проведено исследование на мышах и у людей.

Характеристика больных и методы исследования

Доклиническое испытание комбинированной терапии было проведено на мышах с ксено-трансплантатом РС3. 60 больных ГРРП с прогрессированием метастатического процесса получали доцетаксел и бевацизумаб в виде внутривенной инфузии + талидомид и преднизолон внутрь. Непосредственная оценка эффективности проводилась по уменьшению уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50 % и более от исходного уровня. Дополнительно оценивали переносимость лечения, время до прогрессирования и общую выживаемость.

Результаты

На мышинной модели было обнаружено, что комбинированная терапия доцетакселом, бевацизумабом и талидомидом приводит к более эффективному ингибированию роста опухоли. В клиническом исследовании у 90 % больных, получавших комбинированную терапию, наблюдалось снижение ПСА ≥ 50 %, при этом у 88 % больных снижение уровня ПСА ≥ 30 % наблюдалось в первые 3 мес. лечения. Медиана времени до прогрессирования составила 18,3 мес., медиана общей продолжительности жизни — 28,2 мес. при ожидаемой 14 мес. В то время как токсические проявления легко купировались, у всех больных развивалась нейтропения III–IV степени.

Заключение

Добавление бевацизумаба и талидомида к доцетакселу представляет собой высокоактивную комбинацию с управляемой токсичностью. Получена обнадеживающая медиана выживаемости у пациентов с обычно плохим прогнозом. Эти результаты свидетельствуют, что указанные комбинации антиангиогенных препаратов с доцетакселом можно считать перспективными в плане улучшения результатов лечения больных метастатическим ГРРП.

J Clin Oncol 28:2070-2076. Published by the American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Метастатический гормонорезистентный рак простаты (ГРРП) — наиболее частая причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин.¹ В настоящее время для лечения больных ГРРП рекомендуется доцетаксел.² В проведенных ранее исследованиях медиана продолжительности жизни в группе пациентов, получавших доцетаксел с преднизолоном, составила 19,2 мес. по сравнению с 16,3 мес. при лечении митоксантроном и преднизолоном.³ С целью улучшить выживаемость этих больных изучаются комбинации различных антиангиогенных препаратов с доцетакселом.⁴⁻⁶

Ангиогенез играет важную роль в прогрессировании рака простаты и обратно пропорционально коррелирует с показателями выживаемости.⁷⁻¹⁰ В ранее проведенном рандомизированном клиническом исследовании II фазы у больных ГРРП было показано, что доцетаксел в комбинации с талидомидом в сравнении с монотерапией доцетакселом приводил к увеличению количества пациентов со снижением простатического специфического антигена (ПСА) до 51 vs 37 % и продолжительности жизни до 25,9 vs 14,7 мес. ($p = 0,040$).⁶ Picus et al.¹¹ в исследовании II фазы изучали эффективность комбинации доцетаксела с бевацизумабом и эстрамустином. Многообещающие результаты примене-

Laboratory of Tumor Immunology and Biology, Clinical Pharmacology Research Program, and Biostatistics and Data Management Section, Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research; Cancer Therapy Evaluation Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis; Division of Cancer Prevention, Preclinical Development Research Core; and Department of Radiology and Imaging Science, Clinical Center, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.

Получено 11 августа 2009 г.; одобрено 22 декабря 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 22 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано внутренней программой исследований Центра онкологических исследований, Национальным институтом рака США, системой Национальных институтов здоровья США.

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

Результаты и обсуждение, представленные ниже, не отражают точку зрения федеральных ведомств; использование комбинированной антиангиогенной терапии не подразумевает одобрение комбинации этих средств.

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 William D. Figg, PharmD, Bldg 10/Rm 5A01, 10 Center Dr, Bethesda, MD 20892; e-mail: wdfigg@helix.nih.gov.

Published by the American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2812-2070/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4524

ния этой комбинации побудили к проведению III фазы исследования, в котором сравнивали доцетаксел с преднизолоном и доцетаксел с бевацизумабом и преднизолоном. Во II фазе исследования была отмечена положительная роль антиангиогенной терапии в комбинации с химиотерапией при лечении метастатического ГРПП.

На основании этих исследований и знания, что опухольная активность контролируется целым комплексом генов, можно сделать вывод, что оптимальный антиангиогенный эффект потребует комбинации различных видов лечения.¹²⁻¹⁵ Поскольку механизмы действия талидомида и бевацизумаба различны, можно предположить, что эти два препарата — прекрасные кандидаты для одновременного их применения. Талидомид, по-видимому, оказывает ингибирующее действие на основные факторы роста фибробластов, пролиферацию эндотелиальных клеток, циркулирующие эндотелиальные клетки и экспрессию фактора некроза опухолей α , в то время как бевацизумаб избирательно нейтрализует эндотелиальный фактор роста сосудов.¹⁶ Исходя из этого, вначале была оценена переносимость комбинации бевацизумаба, талидомида и доцетаксела на мышах, а затем ее эффективность во II фазе клинического исследования у больных метастатическим ГРПП.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мышиная модель с ксенотрансплантатом

Исследование проводилось в Национальном институте рака США (NCI) по аккредитации Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International и в соответствии с правилами Службы общественного здравоохранения США, касающимися содержания/ухода и использования лабораторных животных. Уход за животными проводился по «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals»¹⁷ («Справочник по уходу и использованию животных»). Протокол исследования был утвержден комитетом по уходу и использованию животных NCI (NCI Animal Care and Use Committee).

6-недельные самцы мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были получены из питомника NCI-Frederick (NCI-Frederick Animal Production Area). Клеточная культура РС3-клеток (монослой покрывал 80 % дна сосуда) промывалась стерильным раствором натрия хлорида с фосфатным буфером. Взвесь, содержащая 1 млн клеток в 100 мкл, вводилась подкожно в заднебоковую часть туловища мыши, после чего за животными наблюдали с трехкратным взвешиванием еженедельно. Мышей с пальпируемой опухолью разделили на 8 групп по 5–8 мышей в каждой и лечили одним из трех препаратов или их комбинацией. В контрольной группе мышам интраперитонеально (и/п) 5 дней в неделю вводили 100 мкл физиологического раствора. Мыши трех групп получали один препарат: 1) бевацизумаб (5 мг/кг и/п 2 раза в неделю), 2) доцетаксел (10 мг/кг в/в 1 раз в неделю), 3) талидомид (100 мг/кг и/п 5 дней в неделю). Мыши четырех групп получали комбинацию из двух или трех перечисленных выше препаратов в тех же дозах и тех же режимах: 1) доцетаксел + бевацизумаб, 2) доцетаксел + талидомид, 3) бевацизумаб + талидомид, 4) доцетаксел + бевацизумаб + талидомид. После 3 нед. лечения и 1 нед. наблюдения оценивали эффективность терапии на основании измерения объема опухоли.

Характеристика больных

В исследование включались больные с метастазами гормонорезистентной аденокарциномы простаты после кастрации. Использовались критерии отбора, разработанные Prostate-Specific Antigen Working Group.¹⁸ Больные должны были иметь сохраненные функции внутренних органов (см. приложение, доступное только через Интернет). В исследование не включались пациенты с периферической нейропатией II степени и выше, с не поддающимся лечению постоянным систолическим АД ≥ 170 мм рт. ст. и диастолическим АД ≥ 100 мм рт. ст., а также получающие антикоагулянты. Исключались также больные с метастазами в головном мозге и/или лептоменингеальными метастазами, подтвержденными лучевыми методами исследования, или с другими злокачественными опухолями,

выявленными в предшествующие 2 года, кроме рака кожи и поверхностного рака мочевого пузыря.

Дизайн исследования

Была выполнена открытая II фаза клинического исследования бевацизумаба и талидомида в комбинации с доцетакселом и преднизолоном у больных метастатическим ГРПП. Исследование было утверждено комитетом по этике NCI, и все больные подписали информированное согласие. Основной целью было определить, обладает ли исследуемая комбинация реальной противоопухолевой активностью. Исследование проводилось по двухступенчатому плану минимума-максимума,¹⁹ чтобы исключить нежелательно низкую частоту ответа по ПСА, составлявшую 65 % ($p_0 = 0,65$), и достичь снижения уровня ПСА у 80 % больных ($p_1 = 0,80$). Исходная частота ответа 65 % была основана на публикации о снижении уровня ПСА ≥ 50 % у 65 % больных с такой же клинической картиной заболевания после лечения комбинацией бевацизумаба с доцетакселом и эстрамустином.¹¹ Кроме того, в задачу исследования входила оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), фармакокинетики применяемых препаратов, количества циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток (ЦАЭК) до и после лечения, а также переносимости терапии.

План лечения и модификация доз

Пациенты получали внутривенно доцетаксел (Taxotere, Aventis Pharmaceuticals, США) 75 мг/м² в течение 60 мин и бевацизумаб (Avastin, Genentech, США) 15 мг/кг в течение 30 мин в 1-й день каждого 21-дневного цикла + перорально талидомид (Celgene, США) 200 мг/сут и преднизолон 10 мг/сут. Для профилактики тромбоза больным с 1-го дня лечения подкожно вводили эноксапарин 1 мг/кг в сутки,^{6,20} назначали пэгфилграстим, золедроновую кислоту и продолжали назначенную ранее антиандрогенную терапию.

Обследование больных проводили каждые 3 нед. с определением уровня ПСА. Объективные исследования, включавшие КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также скинтиграфию скелета с ^{99m}Tc, выполнялись перед началом лечения, после 2-го цикла и после каждых 3 циклов в дальнейшем.

Лечение доцетакселом прерывалось при появлении на фоне лечения гематологической токсичности IV степени или негематологических нежелательных явлений III степени и выше. При нейтропении III–IV степени лечение доцетакселом продолжалось в исходной дозе с добавлением пэгфилграстима через 24 ч после инфузии доцетаксела. Если после пэгфилграстима сохранялась нейтропения IV степени или появлялась фебрильная нейтропения, дозу доцетаксела уменьшали на 25 %. Лечение талидомидом прерывалось при III–IV степени негематологической токсичности, характерной для талидомида, или при периферической нейропатии II степени. Лечение талидомидом возобновлялось в дозе, сниженной на 50 %, при уменьшении токсичности до I степени или их исчезновении; за исключением случаев периферической нейропатии II степени и выше, при которой талидомид отменяли. У больных со II степенью токсичности, связанной с талидомидом, дозу препарата уменьшали на 50–100 мг на период купирования нежелательных явлений с последующим постепенным ее увеличением до максимальной безопасной дозы.

Больным с нежелательными явлениями, связанными с талидомидом, продолжали лечение доцетакселом и бевацизумабом без снижения дозы последнего. Применение бевацизумаба прерывали, если белок в суточной моче был 2 г и более, и возобновляли при содержании белка в суточной моче менее 2 г. Бевацизумаб отменялся при гипертензии IV степени, тромбозе II степени и выше, незаживающих ранах или стойких (≥ 3 нед.) других проявлениях токсичности III–IV степени. Больные, у которых бевацизумаб отменяли, продолжали лечение доцетакселом и талидомидом, за исключением случаев тромбоза, требующего одновременной отмены талидомида и бевацизумаба.

Оценка эффективности и токсичности лечения, анализ фармакокинетики

Эффективность лечения оценивалась по критериям Prostate-Specific Antigen Working Group и Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) для измеряемых опухолей.^{18,21} Нежелатель-

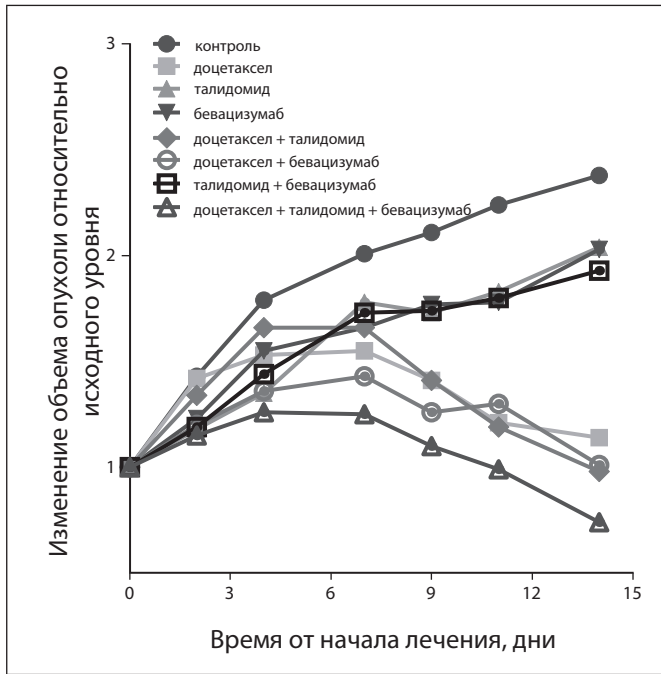


Рис. 1. Эффективность различных схем терапии у мышей с ксенотрансплантатом РС3. Обозначения: контрольная группа — закрашенный круг; доцетаксел — закрашенный квадрат; талидомид — закрашенный треугольник; бевацизумаб — перевернутый закрашенный треугольник; доцетаксел + талидомид — закрашенный ромб; доцетаксел + бевацизумаб — незакрашенный круг; талидомид + бевацизумаб — незакрашенный квадрат; доцетаксел + талидомид + бевацизумаб — незакрашенный треугольник. На графике отражены средние показатели 5–8 мышей.

ные явления регистрировались по NCI Common Toxicity Criteria, версия 3.

Изначально прогрессирование заболевания определялось по уровню ПСА или по критериям RECIST, появлению новых костных поражений по данным сканирования или по симптоматическому ухудшению. После включения в протокол 22 пациентов в него были внесены изменения, заключающиеся в отказе от исключения из исследования пациентов только на основании изменения уровня ПСА, т. к. изменение клинического статуса не отражалось в достаточной степени только этим показателем. До внесения этих изменений в протокол 12 больных были исключены из исследования на основании констатации прогрессирования по ПСА. Для этих 12 больных прогрессирование заболевания было установлено по критериям Prostate-Specific Antigen Working Group I (включавшим только увеличение уровня ПСА). В дальнейшем лечение по протоколу продолжалось до тех пор, пока не появлялись клинические или радиологические признаки прогрессирования.

Концентрация бевацизумаба в плазме определялась с помощью ранее описанного модифицированного метода твердофазного иммуноферментного анализа,^{22,23} количество ЦАЭК подсчитывалось с применением проточной цитометрии (LSRII, Becton Dickinson, США; см. приложение, доступное только через Интернет).

Статистический анализ

В качестве основного показателя эффективности принималось относительное изменение уровня ПСА (в %) от исходного значения до максимального падения, которое подсчитывалось и отображалось с помощью графика в виде водопада. Доли пациентов с уменьшением уровня ПСА ≥ 50 и 75 % на любом этапе, а также 30 % и более через 3 мес. лечения сводились в таблицу.

В качестве дополнительного показателя использовалась ВВП, которая рассчитывалась от даты начала исследования до появления признаков прогрессирования или последнего обследования. Общая выживаемость (ОВ) определялась от даты начала исследования до даты смерти от любой причины. Больные, продолжавшие лечение или живые после его окончания на момент анализа результатов, цензурировались по дате последнего обследования. ВВП и ОВ рассчитывались по методу Каплана—Мейера.

Показатель	абс.	%
Возраст, лет		
Медиана	66	
Диапазон	44–79	
Этническая принадлежность		
Белые	49	82
Афроамериканцы	9	15
Латиноамериканцы	2	3
Индекс Глисона на момент постановки диагноза		
Медиана	8	
Диапазон	5–10	
≥ 8	39	65
≤ 7	20	33
Неклассифицируемый	1	2
Предшествующее лечение		
Простатэктомия	56	93
Лучевая терапия	6	10
Неоадьювантная или адьювантная терапия	6	10
Гормонотерапия второй линии	57	95
Исходный уровень ПСА, нг/мл		
Медиана	99	
Диапазон	0,9–4399 ^a	
Время удвоения ПСА до начала лечения, мес.		
Медиана	1,6	
Диапазон	0,3–18,2	
Метастазы		
Только костные	23	38
Только мягкотканые	6	10
Костные и мягкотканые	31	52
Висцеральные	8	13
Пациенты с измеримой опухолью по RECIST	33	55
Гемоглобин, г/дл		
Медиана	12,7	
Диапазон	8,3–14,3	
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л		
Медиана	191	
Диапазон	112–1280	
Щелочная фосфатаза, МЕ/л		
Медиана	107	
Диапазон	45–720	
Общее состояние по шкале ECOG, баллы		
0	8	13
1	48	80
2	4	7
Боль до лечения	29	48
Ожидаемая продолжительность жизни, мес.^b		
Медиана	14	
Диапазон	< 6–27	

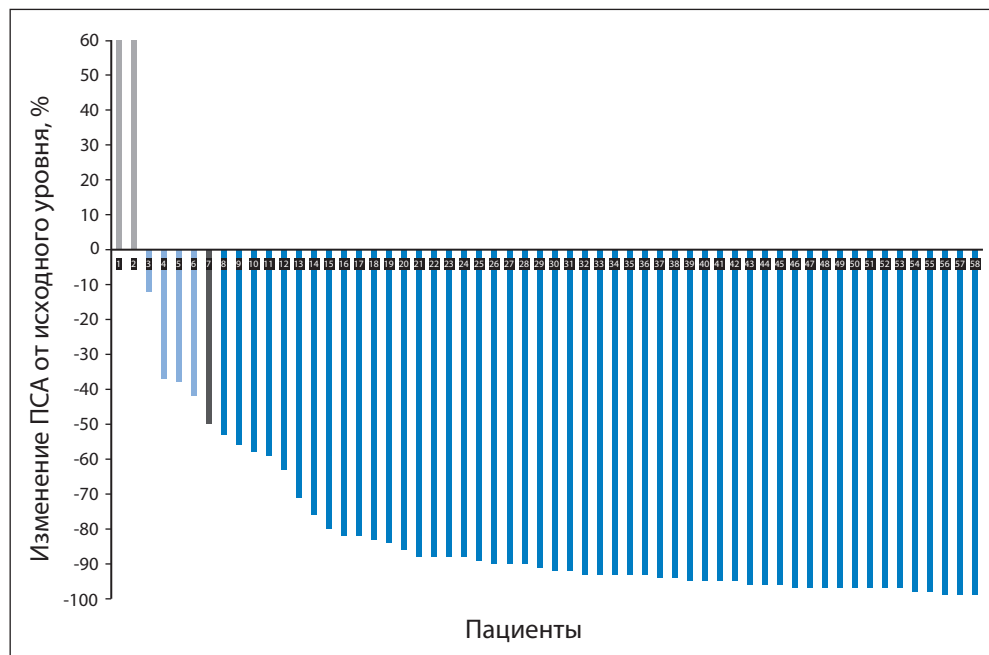
^a У одного больного неопределяемый уровень ПСА.
^b На основании номограммы выживаемости Halabi.²⁴

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность исследования у мышей

Лечение талидомидом или бевацизумабом в режиме монотерапии на 16 % уменьшало объем опухоли у мышей с ксенотрансплантатом РС3 по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Комбинация этих двух препаратов не увеличивала противоопухолевый эффект. Терапия доцетакселом приводила к уменьшению объема опухоли на 52 % после 2 нед. лечения. Бевацизумаб в комбинации с доцетакселом сопровождался более ранним уменьшением объема опухоли, чем талидомид с доцетакселом, однако в обеих группах после 2 нед. лечения противоопухолевая эффективность была оди-

Рис. 2. Максимальные изменения простатического специфического антигена (ПСА) относительно исходного уровня



наковой. Терапия комбинацией доцетаксела с двумя антиангиогенными препаратами позволила уменьшить объем опухоли в наибольшей степени (на 71 %).

Клиническое исследование

Характеристика 60 больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Многие пациенты имели неблагоприятные прогностические факторы, такие как вовлечение в процесс мягких тканей и висцеральные метастазы, высокий индекс Глисона на момент установления диагноза и короткое время удвоения уровня ПСА до включения в протокол. У 2 из 60 пациентов был неопределяемый уровень ПСА. Медиана выживаемости для всей группы больных по номограмме Halabi²⁴ составляла приблизительно 14 мес.

На момент подведения итогов 6 пациентов продолжали лечение. Из остальных 54 больных у 41 наступило прогрессирование заболевания, 7 больных добровольно отказались от лечения по протоколу, у 5 лечение было прекращено из-за нежелательных явлений, один умер от случайной аспирации. Суммарно было проведено 1278 циклов лечения, в среднем по 20 циклов на пациента (диапазон 2–55 циклов). В процессе лечения по протоколу 41 (68 %) больному потребовалась коррекция дозы талидомида, в т. ч. 33 (55 %) — уменьшение дозы и 8 (13 %) — отмена препарата; 16 пациентам проводилась редукция дозы доцетаксела на 25 %, в 7 случаях бевацизумаб был отменен из-за токсичности. Все больные были включены в анализ переносимости и эффективности лечения.

Эффективность лечения и выживаемость

Из 58 пациентов с исходно повышенным уровнем ПСА (рис. 2) у 52 наблюдалось снижение уровня ПСА ≥ 50 % (89,6 %; 95%-й доверительный интервал 78,8–96,1 %). У 4 пациентов отмечено снижение уровня ПСА < 50 %, у 2 — повышение ПСА на фоне лечения, у 44 (76 %) — снижение ПСА ≥ 75 %, и у 51 (87,9 %) больного наблюдалось снижение ПСА ≥ 30 % после 3 мес. лечения. У 2 из 33 больных с измеряемой опухолью установлена полная регрессия и у 19 — частичная (общий ответ на лечение составил 64 %). У 11 пациентов достигнута стабилизация процесса, и у одного отмечено прогрессирование заболевания.

Дополнительным оцениваемым показателем исследования была ВБП (рис. 3, А). Полученная медиана времени до

прогрессирования составила 18,3 мес. Выживаемость рассчитывалась на всю группу больных, включая 12 пациентов, исключенных из исследования в связи с прогрессированием по ПСА. 38 (63 %) из 60 больных пережили 34 мес. (расчетная медиана срока наблюдения). Кривая ОВ представлена на рис. 3, В. Медиана продолжительности жизни с момента включения в исследование составила 28,2 мес.

Нежелательные явления

Наиболее частые и клинически значимые нежелательные явления представлены в табл. 2. У всех больных развивалась нейтропения III или IV степени, в то время как только 20 % больных имели анемию или тромбоцитопению III или IV степени. Среди проявлений негематологической токсичности III–IV степени гипертензия и обмороки составляли более 10 %. Среди нежелательных явлений II степени, связанных с талидомидом, значительную часть составили запор (55 %), слабость (35 %), периферическая нейропатия, преимущественно с нарушениями чувствительности (13 %), и депрессия (10 %). В дополнение следует отметить, что остеонекроз челюсти II степени наблюдался у 18,3 % больных, что значительно превышает ранее опубликованные данные.^{25,26}

Тяжелые нежелательные явления, возможно связанные с применением бевацизумаба, включали смерть ($n = 1$) от инфаркта миокарда, осложненного расслаивающей аневризмой аорты; расслаивающую аневризму аорты IV степени ($n = 1$), вылеченную консервативными методами; перфорацию ЖКТ III степени, поддающуюся лечению ($n = 2$); свищи или язвы прямой кишки III–IV степени ($n = 3$); нефротический синдром IV степени ($n = 1$); тромбоз III–IV степени ($n = 4$); кровотечения III степени ($n = 5$). За исключением больного с инфарктом миокарда, все эти пациенты поправились, и большинство из них были в состоянии продолжить лечение после отмены бевацизумаба.

Фармакокинетика

Фармакокинетика бевацизумаба была изучена у 57 из 60 больных во время первого цикла и у 50 из 60 — во время второго. В среднем концентрация препарата в плазме оставалась выше 52,84 мкг/мл (диапазон 11,94–96,09 мкг/мл) к 3-й неделе после первой дозы и выше 90,57 мкг/мл (диапазон 39,63–194,08 мкг/мл) перед третьей дозой. Площадь

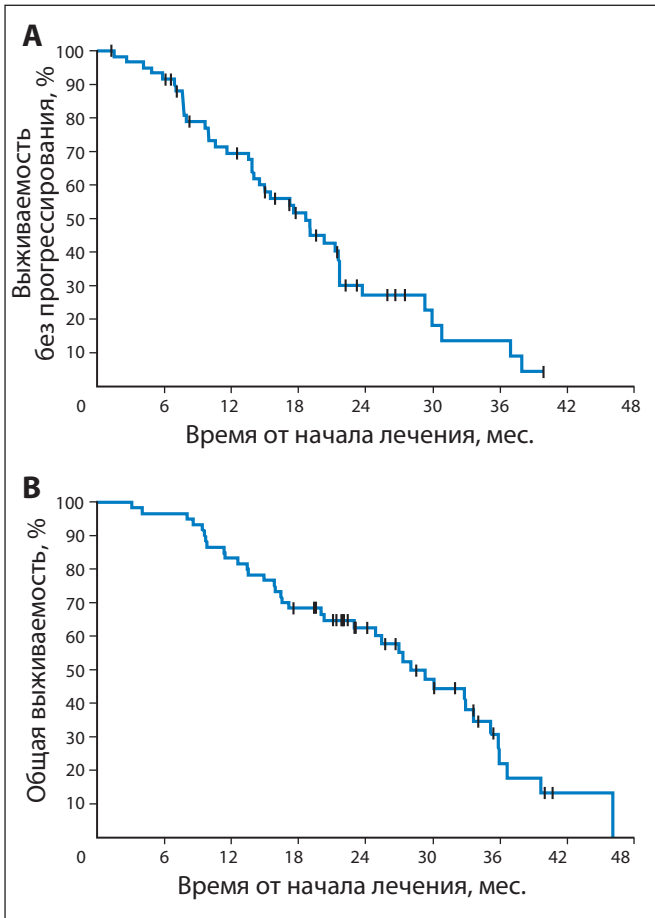


Рис. 3. Кривые по Каплану—Мейеру: (А) выживаемость без прогрессирования; (В) общая выживаемость

под кривой, отражающей динамику концентрации препарата в плазме вплоть до последнего измерения (AUC_{last}), определяли на основании концентрации в плазме приблизительно в течение 21–23 дней после каждого введения дозы. Среднее значение AUC_{last} после первой дозы составило 2805 мкг/мл в день с коэффициентом вариальности 20 %. Коэффициент среднего накопления после второй дозы, рассчитанный на основании AUC_{last} , составил 1,22 (диапазон 1,01–1,72). Как и в случае других антител иммуноглобулина G,^{27,28} низкий клиренс и ограниченный объем распределения были выявлены в фармакокинетике бевацизумаба. Среднее значение клиренса бевацизумаба (0,401 л/сут) было несколько выше ранее опубликованного уровня.²⁹ Этот факт нельзя отнести на счет одновременного назначения доцетаксела и/или талидомида, т. к. проведенные ранее исследования показали линейное распределение бевацизумаба в широком диапазоне доз, а химиотерапия минимально влияла на фармакокинетику препарата.^{29,30}

Изменение уровня циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток

ЦАЭК могут служить в качестве маркера для оценки антиангиогенной активности лечения. Уровень ЦАЭК измерялся у 17 больных до лечения и через 6 нед. (после 2 циклов лечения). Результаты измерения сравнивались с использованием критерия Уилкоксона в группах больных, разделенных по степени снижения ПСА: 1) больные со снижением ПСА $\geq 75\%$; 2) больные со снижением ПСА $< 75\%$ (рис. 4). Пациенты со снижением ПСА $\geq 75\%$ имели значительное увеличение уровня ЦАЭК по сравнению с пациентами со снижением уровня ПСА $< 75\%$ ($p = 0,02$). Таким образом, обнаружена обратно пропорциональная связь между относительным изменением ПСА и абсо-

Таблица 2. Вид и количество наиболее частых и важных нежелательных явлений в процессе лечения

Нежелательные явления	II степени	III степени	IV степени
Общие			
Слабость	21	2	0
Снижение массы тела	5	0	0
Гематологические			
Нейтропения ^a	0	39	21
Лимфопения	15	19	1
Анемия	23	6	2
Тромбоцитопения	12	3	1
Негематологические			
Сердечно-сосудистая и легочная системы			
Носовое кровотечение	3	3	0
Дизартрия или изменение голоса	2	0	0
Одышка	11	0	0
Выпот в плевральную полость	3	1	0
Тромбоз	0	2	2
Гипертензия	8	7	0
Расслаивающаяся аневризма аорты	0	0	1
Инфаркт миокарда	0	0	1
Кожные проявления			
Изъязвление или флегмона	4	3	0
Реакции кистей и стоп	3	1	0
Пищеварительная система или печень			
Нарушение вкусовых ощущений	3	0	0
Диарея	4	2	0
Запор	33	0	0
Гипоальбуминемия	26	4	0
Повышение активности АлАТ или АсАТ	5	3	0
Повышение билирубина	3	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	2	2	0
Желудочно-кишечная перфорация	0	2	0
Язва или свищ прямой кишки	0	1	2
Инфекция			
Фебрильная нейтропения	НП	5	0
Костно-мышечная система			
Остеонекроз челюсти	10	1	0
Нервная система			
Депрессия	6	0	0
Обморок	НП	10	0
Периферическая нейропатия	8	0	0
Органы зрения			
Слезоточивость или сухость слизистой глаза	4	1	0
Мочевыделительная система			
Протеинурия	3	1	0
Нефротический синдром	0	0	1

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; НП — неприменимо.
^a При III степени нейтропении и выше необходимо профилактическое назначение пэгфилграстима.

лютным уровнем ЦАЭК к 6-й неделе лечения ($r = -0,82$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Была оценена эффективность антиангиогенной терапии комбинацией бевацизумаба и талидомида в сочетании со стандартным режимом лечения доцетакселом и преднизолоном в экспериментальной модели рака простаты и у больных ГРП. Обнаружено, что у мышей с ксенотрансплантатом РСЗ комбинация из трех препаратов приводила к более выраженному уменьшению объема опухоли за определенный период времени по сравнению с доцетакселом в режиме

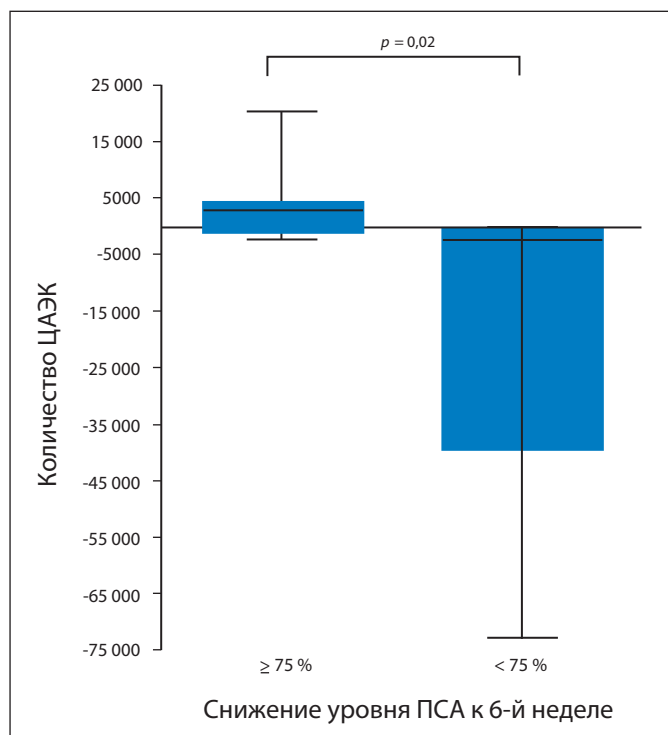


Рис. 4. Изменение количества циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток (ЦАЭК) к 6-й неделе лечения

монотерапии или его комбинацией с одним из антиангиогенных средств. Монотерапия доцетакселом продемонстрировала выраженную противоопухолевую активность, но этот эффект не проявлялся в первые 5 дней от начала лечения. В то же время добавление одного из антиангиогенных препаратов, бевацизумаба или талидомида, вызывало ингибирование роста опухоли уже с 1-го дня лечения. Добавление к доцетакселу бевацизумаба и талидомида приводило к дальнейшему потенцированию раннего начала противоопухолевой активности. Эти доклинические результаты послужили толчком для клинического исследования у больных ГРПП.

В исследовании II фазы у больных ГРПП добавление бевацизумаба с талидомидом к доцетакселу привело к уменьшению уровня ПСА $\geq 50\%$ у 90 % больных и общей частоте ответа 64 % у пациентов с измеряемой опухолью. Принимая во внимание недостатки в использовании ответа по ПСА для прогноза продолжительности жизни, следует признать, что этот показатель, безусловно, отражает противоопухолевую активность лечения.

Результаты проведенного исследования показывают, что применение бевацизумаба с талидомидом в комбинации с доцетакселом более эффективно, чем комбинация доцетаксела с одним из антиангиогенных средств. Отсутствие рандомизации и небольшие по численности группы ограничивают значение этого заключения; тем не менее следует иметь в виду, что в исследование были включены больные с ожидаемой медианой продолжительности жизни 14 мес. Медиана продолжительности жизни, рассчитанная на момент публикации, составляет 28,2 мес. и почти в 2 раза превышает предсказанную. Более того, показатели выживаемости могут вырасти при дальнейшем наблюдении, т. к. к моменту подведения итогов умерло только 38 больных, а из оставшихся в живых большинство прожили от 18 до 36 мес. от момента включения в исследование. Cancer and Leukemia Group B проводит III фазу исследования (CALGB-90401), оценивающую доцетаксел в комбинации с бевацизумабом или без него у больных метастатическим ГРПП. Результаты этого исследования обосновывают концепцию добавления

антиангиогенного средства к химиотерапии при раке простаты. Авторы настоящего исследования планируют дальнейшее изучение вариантов лечения с оценкой эффективности леналидомида, который может оказаться эффективнее талидомида.

Лечение комбинацией антиангиогенных препаратов с доцетакселом в основном хорошо переносилось большинством пациентов, а наблюдаемая токсичность была управляемой. Серьезные нежелательные явления, такие как тромбозы и другие сосудистые осложнения, были связаны с токсичностью бевацизумаба и могли быть обусловлены длительностью терапии (в среднем 20 циклов в течение 13,8 мес.). Единичные случаи инфаркта миокарда на 39-м месяце лечения и расслоения аорты на 18-м месяце согласуются с повышением риска тромбоэмболии по мере увеличения продолжительности лечения бевацизумабом. Дополнительный положительный момент применения талидомида с бевацизумабом, как можно было видеть, заключается в том, что ни один из случаев тромбоза не привел к стойкой потере трудоспособности или смерти на фоне профилактического применения эноксапарина.

Исследовательский подход к изучению проблемы позволил выявить выраженную обратно пропорциональную зависимость между изменением уровня ЦАЭК и ПСА, свидетельствующую о том, что комбинация препаратов может активно сдерживать опухолевый ангиогенез, а противоопухолевая активность комбинации может быть обусловлена ранним изменением уровня ЦАЭК. Это согласуется с результатами доклинических исследований на экспериментальных моделях рака простаты,³¹ согласно которым ЦАЭК могут служить биомаркерами для оценки антиангиогенной активности при метастатическом ГРПП.

Комбинированная антиангиогенная терапия представляет собой новое направление в лечении больных метастатическим ГРПП. Добавление бевацизумаба с талидомидом к доцетакселу с преднизолоном позволяет достичь беспрецедентно высокого результата по изменению уровня ПСА и уменьшению размера опухоли с ожидаемыми и поддающимися лечению проявлениями токсичности. Так же как и при многих комбинированных режимах терапии, повышенная токсичность (например, желудочно-кишечные перфорации и кровотечения, гипертензия, обморок и тромбозы), отмеченная при этом лечении, может вызывать беспокойство относительно переносимости его пожилыми больными ГРПП. Однако впечатляющий ответ на лечение оправдывает окончательную оценку результатов предложенного метода лечения. Выраженный непосредственный ответ на лечение сопровождался значительным увеличением медианы продолжительности жизни у этих пациентов. Это создает предпосылки для дальнейшего изучения эффективности антиангиогенных препаратов с различными механизмами действия в комбинации с доцетакселом.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Seth M. Steinberg, Jane B. Trepel, William D. Figg, William L. Dahut
Финансовая поддержка: Jane B. Trepel, William D. Figg, William L. Dahut

Предоставление материалов исследования или больных: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, John J.

Wright, Howard L. Parnes, Ravi A. Madan, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut

Сбор и обработка данных: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, Sukyung Woo, Seth M. Steinberg, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Min-Jung Lee, Yeong Sang Kim, Haihao Sun, Ravi A. Madan, Lea Latham, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut

Анализ и интерпретация данных: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, Sukyung Woo, Seth M. Steinberg, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Min-Jung Lee,

Yeong Sang Kim, Haihao Sun, Ravi A. Madan, Lea Latham, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut

Подготовка рукописи: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Sukyung Woo, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Ravi A. Madan, Elizabeth Jones, William D. Figg, William L. Dahut

Окончательное одобрение рукописи: Yang-Min Ning, James L. Gulley, Philip M. Arlen, Sukyung Woo, Seth M. Steinberg, John J. Wright, Howard L. Parnes, Jane B. Trepel, Min-Jung Lee, Yeong Sang Kim, Haihao Sun, Ravi A. Madan, Lea Latham, Elizabeth Jones, Clara C. Chen, William D. Figg, William L. Dahut

ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249, 2009
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242-245, 2008
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242-245, 2008
- Petrylak D: Therapeutic options in androgen-independent prostate cancer: Building on docetaxel. *BJU Int* 96:41-46, 2005 (suppl 2)
- Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al: Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: A phase 2 study. *Eur Urol* 54:1089-1094, 2008
- Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al: Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2532-2539, 2004
- Cox MC, Permenter M, Figg WD: Angiogenesis and prostate cancer: Important laboratory and clinical findings. *Curr Oncol Rep* 7:215-219, 2005
- Bok RA, Halabi S, Fei DT, et al: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor urine levels as predictors of outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: A Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Res* 61:2533-2536, 2001
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321:419-424, 1989
- Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 10:1754-1761, 1992
- Picus J, Halabi S, Rini B, et al: The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:393, 2003 (abstr 1578)
- Kotah T, Dhar DK, Masunaga R, et al: Anti-angiogenic therapy of human esophageal cancers with thalidomide in nude mice. *Surgery* 125:536-544, 1999
- Fox WD, Higgins B, Maiese KM, et al: Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 8:3226-3231, 2002
- Gerber HP, Ferrara N: Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 65:671-680, 2005
- Dorrell MI, Aguilar E, Scheppke L, et al: Combination angiostatic therapy completely inhibits ocular and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:967-972, 2007
- Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, et al: Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 4:336-340, 1998
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC, National Academies Press, 1996
- Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: Recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 17:3461-3467, 1999
- Simon R: Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 10:1-10, 1989
- Zangari M, Fink LM, Elice F, et al: Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 27:4865-4873, 2009
- Therasse P, Arbuuck 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
- Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al: Safety, penetration and efficacy of topically applied bevacizumab: Evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol* 86:322-328, 2008
- Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, et al: Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 26:519-522, 2006
- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al: Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21:1232-1237, 2003
- Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al: Higher incidence of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 27:221-226, 2009
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmr JR: Narrative [corrected] review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144:753-761, 2006
- Bruno R, Washington CB, Lu JF, et al: Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 56:361-369, 2005
- Trang J: Pharmacokinetics and metabolism of therapeutic and diagnostic antibodies, in Ferraiolo B, Mohler M, Gloff C (eds): *Protein Pharmacokinetics and Metabolism: Pharmaceutical Biotechnology*. New York, NY, Plenum Press, 1992, pp 223-270
- Lu JF, Bruno R, Eppler S, et al: Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 62:779-786, 2008
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al: Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 19:843-850, 2001
- Li H, Raia V, Bertolini F, et al: Circulating endothelial cells as a therapeutic marker for thalidomide in combined therapy with chemotherapy drugs in a human prostate cancer model. *BJU Int* 101:884-888, 2008



Прогностические факторы при фолликулярной лимфоме

Thomas Relander, Nathalie A. Johnson, Pedro Farinha, Joseph M. Connors, Laurie H. Sehn, Randy D. Gascoyne

Departments of Pathology & Laboratory Medicine and the Division of Medical Oncology, British Columbia Cancer Agency and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

Получено 14 сентября 2009 г.; одобрено 17 декабря 2009 г.; до выхода из печати опубликовано 12 апреля 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Поддержано грантами от Crafoord Foundation (T.R.), The Gunnar Nilsson Cancer Foundation (T.R.), The Michael Smith Foundation (01793; N.A.J.), the Canadian Institute of Health Research (53912; N.A.J., P.F.), Fundacao para la Ciencia e Tecnologia (BD13230/2003; P.F.), Genome Canada (J.M.C., R.D.G.), The Terry Fox Foundation (019001; J.M.C., R.D.G.) и National Cancer Institute of Canada (019005; N.A.J.).

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

По поводу репринтов просьба обращаться к Randy D. Gascoyne, MD, FRCPC, Department of Pathology, British Columbia Cancer Agency, 600 W 10th Ave, Vancouver, British Columbia V5Z 4E6, Canada; e-mail: rgascoyn@bccancer.bc.ca.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2817-2902/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.26.1693

РЕФЕРАТ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — один из наиболее распространенных видов неходжкинских лимфом. Обычно заболевание диагностируется на поздних стадиях, для которых, несмотря на наличие множества подходов к терапии, стандарт лечения не разработан. Течение заболевания и результаты лечения этих больных очень различны, медиана продолжительности жизни составляет около 10 лет. После появления ритуксимаба, моноклонального антитела к антигену CD20 клеток ФЛ, ожидаемая продолжительность жизни больных выросла, но сохраняется группа пациентов, резистентных к иммунохимиотерапии и рано умирающих от лимфомы. Другая проблема заключается в злокачественной трансформации ФЛ, которая ведет к высокой смертности. Международный прогностический индекс ФЛ стал клинически значимым прогностическим инструментом, но и он дает лишь грубое представление об ожидаемом исходе. Существует необходимость в биомаркерах, способных точнее прогнозировать течение заболевания у каждого пациента и обеспечить индивидуализацию лечения, особенно в новую эру иммунохимиотерапии.

J Clin Oncol 28:2902-2913. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

На долю фолликулярной лимфомы (ФЛ) приходится примерно 20 % всех впервые выявленных лимфом,¹ таким образом, она представляет собой второй по распространенности вид лимфом в мире после лимфомы Ходжкина и самый распространенный вид лимфом в Северной Америке.² ФЛ характеризуется индолентным течением, типичной морфологией и наличием у 85 % пациентов хромосомной транслокации, чаще всего t(14;18)(q32;q21). Эта хромосомная aberrация приводит к слиянию гена тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH*) хромосомы 14 и онкогена *BCL2* хромосомы 18, что вызывает неконтролируемую экспрессию белка *BCL2*. Гиперэкспрессия *BCL2* обуславливает относительную резистентность к апоптозу, тем самым повышая выживаемость клеток, а также облегчая приобретение и сохранение вторичных генетических аномалий.

ФЛ — гетерогенное заболевание: 15 % больных умирают в течение 2 лет от раннего прогрессирования или злокачественной трансформации, в то время как продолжительность жизни остальных пациентов исчисляется десятилетиями без необходимости в специфическом лечении. Такое различие в исходах подчеркивает необходимость более глубокого изучения биологии и клинического течения заболевания, что позволит индивидуализировать терапию.

ЛЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Медиана возраста больных на момент постановки диагноза ФЛ составляет 59 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1,7.³ ФЛ чаще обнаруживается на поздних стадиях, лишь 26 и 33 % больных обращаются с I и II стадиями заболевания соответственно.^{3,4} Традиционные схемы химиотерапии, даже в комбинации с лучевой терапией, не позволяют добиться излечения ФЛ. Для этой лимфомы характерно вялое (индолентное) течение, при котором на протяжении многих лет постепенно увеличиваются лимфоузлы. Болезнь может сопровождаться появлением В-симптомов, таких как лихорадка, потеря массы тела более чем на 10 %, обильная ночная потливость. У 20 % больных даже без специфического лечения наступает спонтанная регрессия.⁵ По историческим данным, медиана продолжительности жизни больных ФЛ составляла от 6 до 10 лет.⁴⁻⁷

Злокачественная трансформация наступает с частотой 3 % в год; прогноз при этом сильно ухудшается.^{8,9} Злокачественной трансформацией называется развитие более агрессивной лимфомы, чаще всего диффузной В-крупноклеточной (ДВККЛ), которая, как считается, клонально связана с ФЛ.

При ранних стадиях ФЛ дистанционная лучевая терапия дает длительную ремиссию у 30–50 % больных; кривая безрецидивной выживаемости через 15–20 лет образует плато.^{10,11} В 2 рандомизированных исследова-

ниях показано, что отсрочка инициального лечения при бессимптомных поздних стадиях заболевания не влияет на отдаленные результаты и риск трансформации.^{7,12} ФЛ исходно высокочувствительна к цитостатикам, но быстро вырабатывает резистентность.⁴

Ритуксимаб, химерное моноклональное антитело к CD20, обладает значительной эффективностью как в монорежиме,¹³ так и в комбинации с цитостатиками.¹⁴ Добавление ритуксимаба к химиотерапии привело к увеличению частоты полных ремиссий (ПР) и продолжительности ремиссий без увеличения клинически значимой токсичности.¹⁵ Повышение общей выживаемости (ОВ) при использовании иммунохимиотерапии в качестве первой линии подтверждено в нескольких исследованиях.¹⁵⁻¹⁷ Кроме того, применение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии после окончания индукционного лечения увеличивает продолжительность жизни без прогрессирования (ПЖБП) и ОВ.¹⁸ С другой стороны, тенденция к увеличению продолжительности жизни больных ФЛ наблюдается последние 25 лет,¹⁹ т. е. еще до появления ритуксимаба, и, возможно, также объясняется улучшением качества диагностики и поддерживающего лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Многopараметрические индексы

Международный прогностический индекс (International Prognostic Index, IPI), разработанный для агрессивных лимфом, определяет четыре группы риска в зависимости от возраста, стадии процесса, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) плазмы, общего состояния больного и количества экстранодальных зон поражения.²⁰ IPI надежен при определении группы риска и для ФЛ,²¹⁻²³ однако, согласно нему, лишь небольшая часть пациентов попадает в группу наивысшего риска.

Специально для ФЛ разработано три прогностических индекса. Индекс Italian Lymphoma Intergroup (ILI) разделяет больных на три группы риска с 10-летней выживаемостью 65, 54 и 11 % на основании шести клинических параметров: пожилой возраст, мужской пол, количество экстранодальных зон поражения, В-симптомы, активность ЛДГ плазмы и СОЭ.²⁴

В 2004 г. в результате совместной работы исследователей создан международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI).²⁵ Он включает в себя пять параметров: возраст (> 60 vs ≤ 60 лет), стадия заболевания (III–IV vs I–II), анемия (содержание Hb < 120 vs ≥ 120 г/л), количество пораженных зон лимфоузлов (> 4 vs ≤ 4) и активность ЛДГ плазмы (повышенная vs норма). FLIPI делит больных на три прогностических группы с 10-летней ОВ 71, 51 и 36 % соответственно. FLIPI сохраняет прогностическую значимость при иммунохимиотерапии,²⁶ применим при оценке первого рецидива²⁷ и позволяет предсказать трансформацию.²⁸ Непосредственное сравнение IPI, FLIPI и ILI по-

казало, что они выделяют несколько отличающиеся группы риска.²⁹ Недавно опубликованы данные об индексе FLIPI-2, включающем в себя уровень β_2 -микроглобулина, размер лимфоузлов более 6 см, вовлечение костного мозга, анемию и возраст старше 60 лет (табл. 1).^{25,30,36} Все эти клинические индексы надежны, легко применимы в клинической практике и используются для стратификации в клинических исследованиях. Однако внутри каждой из групп риска сохраняется выраженный разброс клинических исходов.

Биомаркеры крови и костного мозга

Данные о прогностическом значении костномозговых поражений при ФЛ разноречивы. В некоторых работах, в т. ч. в исследованиях с IPI и FLIPI, показано снижение выживаемости у больных с поражением костного мозга.^{24,25,32,33} В других исследованиях предполагают, что прогностическим значением обладает не само вовлечение костного мозга,³⁴ а гистологическая картина³⁵ или объем поражения.³⁶ Тем не менее состояние костного мозга на момент постановки диагноза включено во FLIPI-2.³⁰

Химерный ген *BCL2-IgH*, образующийся в результате транслокации t(14;18)(q32;q21), определяется посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) и может использоваться в качестве маркера заболевания.³⁷ Методика обладает высокой чувствительностью и способна в обычных условиях определить одну клетку с транслокацией среди 10^6 клеток крови или костного мозга. ПЦР использовали для определения минимальной остаточной болезни после завершения лечения.³⁸ В гене *BCL2* при ФЛ обнаружено три различных точки разрыва.³⁹⁻⁴¹ Однако значение молекулярного мониторинга при ФЛ до сих пор не определено. По данным некоторых исследований, у всех или большинства больных ПЦР с клетками костного мозга остается положительной, несмотря на достижение ПР, и прогностическое значение этого неясно,⁴²⁻⁴⁴ в то время как в других работах зафиксирована высокая частота молекулярных ПР.⁴⁵ Rambaldi et al.⁴⁶ сообщили, что поражение костного мозга при лимфоме, оцененное с помощью количественной ПЦР в реальном времени до терапии ритуксимабом + циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (R-СНОР), обладало прогностическим значением и при достижении молекулярной ПР отмечена более длительная безрецидивная продолжительность жизни.

До сих пор значение t(14;18)-позитивных клеток остается неясным. Не у всех больных с такими клетками развивается рецидив, у некоторых t(14;18)-позитивные клетки перестают определяться без лечения.⁴⁷ Кроме того, эти клетки найдены у пациентов с длительной ремиссией после завершения лечения ФЛ,^{48,49} а транслокации *BCL2* выявлены в крови у здоровых людей и в аутопсийном материале лиц, не имевших лимфомы.^{50,51}

Другие биомаркеры крови

Биомаркеры крови, которые коррелируют с прогнозом больных ФЛ, перечислены в табл. 2.⁵²⁻⁶⁷ β_2 -микроглобулин получил широкое распространение в качестве прогностического маркера и включен во FLIPI-2,³¹ но в ретроспективно анализируемых когортах сведения о нем имеются не всегда.^{24,25} Активность ЛДГ — надежный прогностический фактор при нескольких типах лимфом, однако при ФЛ ее повышение наблюдается лишь в 20 % случаев.^{24,25} Ангиогенные факторы плазмы определялись у различных групп больных с лимфомой, но полученные результаты разноречивы.^{59,60,61,63,68} Интересно, что на прогноз у больных с неходжкинскими лимфомами может влиять полиморфизм, приводящий к высокой экспрессии фактора некроза опухолей, что

Таблица 1. Факторы неблагоприятно прогноза по FLIPI и FLIPI-2

FLIPI ²⁵	FLIPI-2 ³⁰
Возраст > 60 лет	Возраст > 60 лет
III–IV стадия	Поражение костного мозга
Анемия (Hb < 120 г/л)	Анемия (Hb < 120 г/л)
Количество пораженных зон лимфоузлов > 4	Лимфоузлы > 6 см
Активность ЛДГ $> ВГН$	Уровень β_2 -микроглобулина $> ВГН$
Сокращения: FLIPI — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы; Hb — гемоглобин; ВГН — верхняя граница нормы.	

Таблица 2. Биологические маркеры крови и прогноз при фолликулярной лимфоме

Маркер	Влияние на ОВ	Другое влияние	Комментарий
Абсолютное число лимфоцитов	Увеличение при ↑ ⁵²		
β ₂ -микроглобулин		Ухудшение ответа на лечение и короткое ВДП при ↑ ^{15,53}	
	Уменьшение при ↑ ⁵⁴		
	Уменьшение при ↑ ⁵⁵		ФЛ 3-го ГТ
	Уменьшение при ↑ ⁵⁶	Уменьшение ВДП при ↑ Уменьшение ВДП при первом рецидиве при ↑ ⁵⁷	ФЛ 3-го ГТ
ЛДГ	Уменьшение при ↑ ^{24,25,33}		
	Не влияет ⁵⁸		I–II стадия
Альбумин			
Плазмы	Уменьшение при ↓ ^{24,25}		
Мочи		Ухудшение ответа на лечение и уменьшение ПЖБП при ↑ ⁵⁸	
VEGF	Уменьшение при ↑ ⁵⁹	Связан с другими неблагоприятными факторами прогноза	Лишь 13 % ФЛ
FGF	Уменьшение при ↑ ⁶⁰	Значимый прогностический фактор	Лишь 14 % ФЛ
VEGF + FGF	Уменьшение при ↑ ⁶¹	Комбинация не зависит от IPI	Лишь 14 % ФЛ
	Не влияет ⁶²		
Эндостатин	Уменьшение при ↑ ⁶³	Связан с VEGF ↑	Лишь 16 % ФЛ
ФНО	Уменьшение при ↑ ^{64,65}	Уменьшение ПЖБП при ↑	Связан с уровнем рецепторов; 40 % индолентных лимфом
ФНО + sCD23		Ухудшение ответа на лечение при ↑ ⁶⁶	Индолентные лимфомы
sICAM-1	Уменьшение при ↑ ⁶⁷	Коррелирует с распространенными стадиями и В-симптомами	Малая часть ФЛ

Сокращения: FGF — фактор роста фибробластов; IPI — международный прогностический индекс; sICAM-1 — растворимая внутриклеточная молекула адгезии-1; VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов; ВДП — время до прогрессирования; ГТ — гистологический тип; ПЖБП — продолжительность жизни без прогрессирования; ФНО — фактор некроза опухолей.

может указывать на значение индивидуальных особенностей пациента.^{62,64-66}

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ФЛ происходит из В-клеток герминального центра, который по архитектонике напоминает нормальные вторичные лимфоидные фолликулы. Нормальные и злокачественные фолликулы состоят из гетерогенной группы неопухолевых клеток, включающей Т-клетки, доброкачественные В-клетки, фолликулярные дендритные клетки (ФДК) и макрофаги. У большинства больных ФЛ определяется два основных типа злокачественных В-клеток: малые centroциты и крупные centroбласты. Гистологическая классификация ФЛ основана на соотношении этих двух типов.

Гистологическая классификация

В действующей классификации ВОЗ выделено три гистологических типа ФЛ (от 1 до 3).⁶⁹ Разделение ФЛ на типы основывается на субъективных критериях, что делает исследование, основанные только на этом прогностическом признаке, спорными. В большинстве исследований ФЛ недостаточное внимание уделяется тонким архитектурным различиям, например наличию диффузных зон. Иммунологические исследования ФДК проводили нерегулярно, что делает затруднительным точное определение фолликулярной формации в большинстве опубликованных работ.^{70,71} В нескольких наблюдениях выявлена связь между типом ФЛ и выживаемостью.^{23,69,72,73} Хотя показано отсутствие различий в ОВ у больных ФЛ 1-го и 2-го типов, сохраняется дискуссия по поводу худшей ОВ у больных ФЛ гистологического типа 3. Это отражает выраженную гетерогенность самого по себе 3-го типа ФЛ. Существует мнение, что антрациклинсодержащие режимы химиотерапии улучшают прогноз у больных ФЛ типа 3⁶⁹ и способны привести к излечению, но это остается спорным.^{23,55,56,74,75} В работе Miller et al.⁷⁶ показано

отсутствие плато в кривых выживаемости и разницы в ОВ между больными ФЛ различных гистологических типов, получавшими высокоактивную терапию. В ретроспективном анализе Chau et al.⁷³ также не отмечено разницы в выживаемости больных ФЛ гистологических типов 1 и 3. Риск поздних рецидивов у больных ФЛ 3-го гистологического типа не отличался от такового при типах 1 и 2.

Классификация ВОЗ делит ФЛ типа 3 на подтип 3А, состоящий из centroбластов и centroцитов, и подтип 3В, который образован сливающимися полями, состоящими только из centroбластов.⁶⁹ ФЛ типа 3А может по клиническому течению и прогнозу быть отнесена к той же группе, что и ФЛ типов 1 и 2, в то время как ФЛ типа 3В ведет себя так же, как и первичная ДВККЛ. Как и ФЛ типов 1 и 2, подтип 3А чаще бывает CD10- и t(14;18)-позитивным по сравнению с подтипом 3В.⁷¹ Более того, хромосомные aberrации с вовлечением 3q27 (BCL6) встречаются с равной частотой при ФЛ типа 3В и ДВККЛ.^{71,77} Тем не менее в одной работе, описывавшей 190 больных ФЛ типа 3, показано отсутствие разницы в бессобытийной выживаемости и ОВ между подтипами 3А и 3В,⁷⁰ что подтверждается и данными Chau et al.⁷³ Таким образом, значимость разделения ФЛ типов 3А и 3В остается недоказанной. Определение зон диффузного роста⁷⁰ как предвестников злокачественной трансформации может иметь большее клиническое значение.

Иммунофенотип опухолевых клеток

Проллиферативный индекс. Этот показатель ФЛ обладает прогностической значимостью.^{23,78} Он коррелирует с количеством крупных клеток и, соответственно, с гистологическим типом опухоли. Его взаимосвязь с ОВ показана при одно-, но не при многофакторном анализе.⁷⁹

Белки семейства BCL2. Семейство белков BCL2 играет ведущую роль в контроле за целостностью митохондрий посредством регулирования про- и антиапоптотических механизмов. Лишь несколько из этих белков исследовано в от-

ношении взаимосвязи с прогнозом при ФЛ, и ни для одного из них такая связь не выявлена.⁸⁰ Возможным исключением может оказаться показанная в одной работе корреляция большого количества MCL1-позитивных центробластов с низкой ОВ.⁸¹ Также обнаружена связь экспрессии длинной РНК-изоформы *BCLX_L* с прогнозом при ФЛ,⁸² однако экспрессия соответствующего белка прогностической значимостью не обладает.⁸³

Путем анализа с использованием обращенно-фазовых белковых микрочипов выполнено сравнение микропрепарованных фолликулов лимфоузлов с реактивными изменениями и фолликулов ФЛ.⁸⁴ Большинство про- и антиапоптотических белков, за исключением BCL2, в сравнимых количествах присутствовало в BCL2-позитивных и BCL2-негативных опухолях с активацией сигнального пути АКТ/BAD. Gupta et al.⁸⁵ также применили методы протеомики для исследования апоптотических сигнальных путей при ФЛ. Установлено, что при ФЛ часто происходит фосфорилирование киназы АКТ, и высказано предположение, что эта киназа может служить антиапоптотическим агентом наряду с BCL2. Высокие концентрации BCL2/BAK и BCL2/BAX коррелировали с быстрым наступлением смерти от ФЛ. Клиническое значение экспрессии других белков семейства BCL2 до сих пор изучено недостаточно.⁸⁶ Необходимы дальнейшие исследования белков семейства BCL2 при ФЛ, т. к. это может помочь выделить группу больных, у которых эффективны будут новые ВНЗ-миметики — небольшие молекулы, специфически воздействующие на белки BCL2.^{87,88}

Маркеры герминального центра. *BCL6* кодирует фактор транскрипции, содержащий «цинковый палец». Этот фактор транскрипции участвует в формировании герминального центра. CD10 — мембранная металлоэндопептидаза, экспрессируемая в герминальном центре. При ФЛ эти два маркера экспрессируются более чем в 95 и 75 % случаев соответственно.⁸⁹ При ДВККЛ их прогностическое значение установлено,⁹⁰ но при ФЛ оно остается неясным. При использовании иммуногистохимической шкалы, учитывающей как количество позитивных опухолевых клеток, так и выраженность экспрессии, показано, что уровень экспрессии BCL6 при ФЛ коррелировал с благоприятным прогнозом.⁹¹ PU.1 относится к ETS-доменным факторам транскрипции, ответственным за развитие миелоидных клеток и В-лимфоцитов.

Конститутивная экспрессия PU.1 ингибирует раннее развитие В-клеток, в то время как низкий уровень экспрессии PU.1 в гемопоэтических клетках-предшественниках стимулирует окончательную дифференцировку В-клеток.⁹² В работе Torlakovic et al.,⁹³ изучавшей клиническое значение белков герминального центра, установлено, что именно PU.1, а не CD10 или BCL6 представляет собой независимый от FLIP1 благоприятный прогностический фактор ОВ при ФЛ.

Регуляторы клеточного цикла. Показано, что мутации *TP53*, выявленные на момент постановки диагноза ФЛ, указывают на худшую выживаемость.⁹⁴ Наличие мутаций, приводящих к повышению экспрессии белка TP53, связано с трансформацией.^{95,96} Экспрессия белка TP53 лишь отчасти зависит от наличия мутации (64 %) и регулируется белками CDKN1A и MDM2.⁹⁷ Экспрессия последнего также связана с повышением частоты злокачественной трансформации.^{97,98} При изучении экспрессии генов у 57 больных ФЛ выделено 14 генов, экспрессировавшихся у пациентов с ответом на СНОР.⁹⁹ Однако только экспрессия мРНК циклина *B1* и уровень этого белка обладали независимым от FLIP1 прогностическим значением.

Другие факторы. Цитокиновый супрессор SOCS3 ингибирует цитокиновый сигнальный путь через Янус-киназу (т. е. путь JAK-STAT). Показано, что гиперэкспрессия SOCS3 обладает независимым неблагоприятным прогностическим значением при ФЛ.¹⁰⁰ Гиперэкспрессия Ying-Yang 1 — белка, содержащего «цинковый палец» и регулирующего экспрессию гена *IL4*, также связана с меньшей выживаемостью при ФЛ.¹⁰¹

Цитогенетика и молекулярная генетика

Стандартное кариотипирование. При цитогенетическом анализе ФЛ обнаруживается большое количество повторяющихся неслучайных хромосомных альтераций. Характерная для ФЛ гиперэкспрессия антиапоптотического белка BCL2 — результат транслокации t(14;18)(q32;q21) или, реже, ее разновидностей t(2;18) и t(18;22). Транслокация t(14;18) присутствует у 85 % больных ФЛ гистологических типов 1 и 2, и хотя считается, что этой трансформации недостаточно для развития ФЛ, она увеличивает выживаемость патологических В-клеток и тем самым предрасполагает их к накоплению других геномных нарушений.¹⁰² Тем не менее

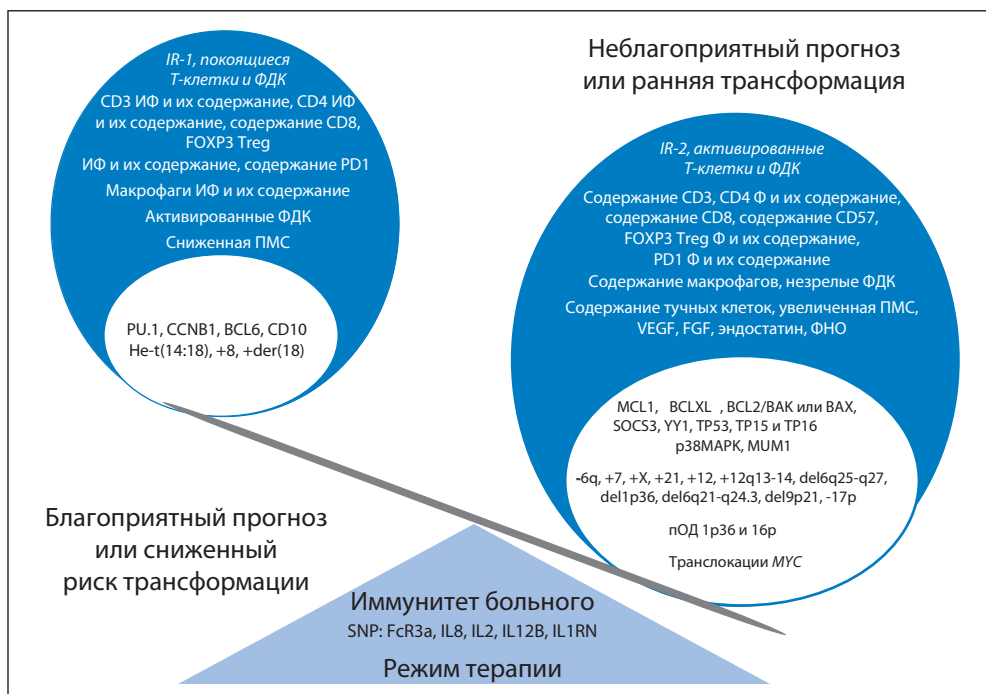


Рис. 1. Биомаркеры, влияющие на выживаемость или трансформацию фолликулярной лимфомы. Влияние некоторых маркеров сомнительно, что обусловлено различиями в лечении. Внешнее кольцо — особенности неопухолевых клеток. Внутреннее кольцо — опухолевые клетки. FGF — фактор роста фибробластов; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; VEGF — эндотелиальный фактор роста сосудов; ИФ — интрафолликулярные; ПМС — плотность микрососудистой сети; nOD — приобретенная однородительская дисомия; Ф — фолликулярные; ФНО — фактор некроза опухолей

при исследовании случаев ФЛ без t(14;18) Horsman et al.¹⁰³ выявили особый ряд повторявшихся хромосомных нарушений. В другом исследовании установлено, что ФЛ без t(14;18) реже экспрессирует CD10 и BCL2, чаще возникает в экстра-нодальных зонах и дает лучшую ОВ. В недавнем исследовании Katzenberger et al.¹⁰⁴ показали, что t(14;18)-негативная ФЛ отличается преимущественно диффузным характером роста, клинически часто представлена крупными, но локализованными опухолями в паховой области. В большинстве случаев ФЛ без t(14;18) выявлена делеция 1р36.

В опухолевых клетках при ФЛ в среднем обнаруживается от четырех до шести различных цитогенетических изменений помимо транслокации BCL2.^{105,106} Лишь в 5 % случаев ФЛ единственной аберрацией оказывается t(14;18). Чаще всего встречаются точечные разрывы хромосомы 1, делеции длинного плеча хромосомы 6 (6q-), трисомия 7 (+7), трисомия 12 (+12), дериват хромосомы 18 (der(18)) и удвоение X-хромосомы (+X).¹⁰⁶

В ранних исследованиях предполагалось, что большое количество нарушений и наличие некоторых отдельных аберраций (6q-, +7, +X, +21) ухудшают выживаемость.¹⁰⁷ Однако, поскольку после лечения количество аберраций кариотипа увеличивается,¹⁰⁸ оценка биопсийного материала, полученного при прогрессировании или рецидиве, неминуемо приводит к систематической ошибке. Tilly et al.¹⁰⁹ обработали 66 биоптатов, полученных в момент постановки диагноза, и выявили ухудшение прогноза у больных с делецией 6q. Hoglund et al.¹¹⁰ подвергли анализу кариотипы у 336 больных ФЛ и с помощью метода главных компонент определили, что изменения хромосом появляются в определенной последовательности: сначала возникают 1q+, +7, +8, +12 и +der(18), а позже — 2p-, 10p-, -15, 17p- и 17q-. Согласно клиническим данным 165 пациентов, +12 и 17p- связаны с неблагоприятным прогнозом. Нами в недавнем исследовании проанализирован биопсийный матери-

ал (210 кариотипов), полученный на момент постановки диагноза ФЛ, и не установлено связи между количеством или видом генетических нарушений и клиническим прогнозом.¹¹¹

Сравнительная геномная гибридизация. Сравнительная геномная гибридизация (СГГ) выполняется посредством гибридизации опухолевой и нормальной ДНК (хромосомная СГГ) или с помощью биочипов с нанесенными ДНК-зондами (СГГ на биочипах).¹¹² Viardot et al.¹¹³ выполнили анализ материала от 124 больных ФЛ с использованием хромосомной СГГ и сообщили о ряде характерных нарушений. При анализе подгруппы из 82 пациентов показано, что потеря хромосомного материала в 6q25-27 служит независимым фактором неблагоприятного прогноза. Cheung et al.,¹¹⁴ используя СГГ на биочипах, выявили, что делеции 1р36.22-р36.33 и 6q21-q24.3 указывают на высокий риск трансформации и низкую ОВ у больных ФЛ. В недавней работе Schwaenen et al.¹¹⁵ сообщается о большом количестве часто встречающихся при ФЛ геномных аберраций, обнаруженных с помощью СГГ на биочипах, среди которых с неблагоприятным прогнозом связаны делеции 9p21 (CDKN2A/B), 6q25 и 6q26.

Исследование однонуклеотидного полиморфизма. Потеря гетерозиготности без изменения числа копий гена, которую ранее невозможно было выявить какими-либо методами, сейчас обнаруживается при исследовании однонуклеотидного полиморфизма (SNP) с помощью чипов. Причина этого феномена, названного приобретенной родителем дисомией (пОД), — митотическая рекомбинация или нерасхождение хромосом.^{112,116} В недавних исследованиях выявлено несколько пОД, характерных для ФЛ.¹¹⁷ Из них пОД 1р36 коррелировала с низкой ОВ, а пОД хромосомы 16 — с высокой частотой трансформации.

Генетические особенности больного

SNP — это изменения лишь одной пары оснований в последовательности ДНК. Недавно показано, что SNP

Таблица 3. Морфологические, иммунофенотипические и генетические маркеры при фолликулярной лимфоме

Маркер	Влияние на выживаемость	Риск трансформации
Морфология		
Опухолевые клетки		
Гистологический тип ^{70,74}	Зависит от терапии, более высокие типы связаны с худшей ОВ, эффект, возможно, уменьшен при использовании доксорубинсодержащих режимов	Не влияет
Тип 3А vs 3В ^{22,55,70,71,76,77}	Не влияет	Обычно уже имеется при типе 3В
Структура (диффузная) ^{26,71}	Сомнительное	Повышен
Пролиферативный индекс ^{22,78,79,133,174,175}	Сомнительное	Не влияет
Микроокружение		
Плотность микрососудистой сети ¹²⁹⁻¹³¹	Сомнительное	Не изучен
Макрофаги ^{83,127,135-137}	Неблагоприятное	Не влияет
ФДК ^{102,135,176}	Неблагоприятное при незрелом фенотипе ФДК	Повышен, связан с разрушением ФДК
CD4+ Т-клетки ^{83,102,136,140,142,149,177-179}	Сомнительное	Не влияет
CD8+ Т-клетки ^{136,142,146,147}	Сомнительное	Сомнительный
Регуляторные Т-клетки ^{136,140-142,177}	Сомнительное	Не изучен
Отдельные гены (РНК и/или белок)		
BCL6 и CD10 ⁹¹	Благоприятное	Не изучен
BCL2 и BCL2/BAH или BAK ^{80,86}	Относительное увеличение BCL2 связано с ранней смертностью	Не изучен
MCL ¹⁸¹	Высокий уровень MCL1 связан с худшим прогнозом	Не изучен
BCLX _L ⁸²	Высокий уровень BCLX _L связан со снижением выживаемости	Не изучен
MUM1 ^{180,181}	Экспрессия MUM1 связана со снижением выживаемости	Не изучен
PU.1 ¹⁹³	Благоприятное	Не изучен
SOCS3 ¹⁰⁰	Неблагоприятное	Не изучен
YY.1 ¹⁰¹	Неблагоприятное	Не изучен
Мультигенетический		
IR-1 и IR-2 ¹²⁷	Различное: IR-1 связана с увеличением ОВ, IR-2 — с меньшей ОВ	Не изучен
81-генный предиктор ¹²⁸	Не влияет: важное значение в определении непосредственного клинического течения	Не влияет

в генах *FcγR* могут существенно влиять на аффинность Fc-фрагмента ритуксимаба и Fc-рецепторов макрофагов.^{118,119} Cartron et al.¹²⁰ выявили корреляцию между генотипом *FcRIIA* и ответом на монотерапию ритуксимабом в качестве первой линии терапии ФЛ. Ответ на лечение у больных, гомозиготных по –158VV *FcRIIA*, оказался значительно более выраженным, чем у гетерозиготных –158VF. При исследовании рецидивов ФЛ Weng et al.¹²¹ подтвердили эти данные и определили еще один сайт полиморфизма, связанный с продолжительностью ответа на лечение (*FcRIIA* 131 гистидин/аргинин). Ghielmini et al.¹²² также показали влияние *FcRIIA* V/V на бессобытийную выживаемость при монотерапии ФЛ ритуксимабом. В отличие от них при исследовании прогноза у больных, получавших терапию R-СНОР, Maloney et al. и другие^{123,124} не выявили корреляции между полиморфизмом *FcRIIA* или *RIIA* и исходом.

Serhan et al.¹²⁵ проанализировали в недавнем исследовании влияние SNP на иммунный ответ при ФЛ. При исследовании ДНК в клетках зародышевой линии у больных ФЛ ими установлены четыре SNP, значимо влиявших на иммунный ответ и тем самым на прогноз: интерлейкины *IL8*, *IL2*, *IL12B* и *IL1RN*. Разработана прогностическая шкала, учитывающая сочетание клинических и демографических факторов с четырьмя опасными SNP. Шкала выделяет три группы риска с 5-летней ОВ 96, 72 и 58 % соответственно. Больные получали лечение до начала использования ритуксимаба. Несмотря на то что влияние этих четырех генов на прогноз значительно, ни один из них не связан с риском развития ФЛ.^{125,126} Совместно с приведенными ниже данными анализа экспрессии генов (АЭГ)¹²⁷ эти результаты показывают, что состав и функциональный статус иммунных клеток микроокружения ФЛ в большой степени обусловлен генетическими особенностями больного.

Неопухолевые клетки микроокружения

В лимфоузлах, пораженных ФЛ, также можно видеть примесь неопухолевых Т-клеток, ФДК, макрофагов и других клеток. Интерес к микроокружению при ФЛ возродился после опубликования в 2004 г. исследования Leukemia Lymphoma Molecular Profiling Project (LLMPP),¹²⁷ в котором при проведении АЭГ на замороженном материале от 191 больного ФЛ показано, что опухолевое микроокружение — важнейший фактор для оценки прогноза. Выявлено две группы

генов, связанных с прогнозом выживаемости. Группа иммунного ответа 1 (immune-response 1, IR-1) включила в себя гены, кодирующие Т-клеточные маркеры, и ряд генов, экспрессирующихся в моноцитах и макрофагах, и коррелировала с благоприятным прогнозом. Группа IR-2 включила гены, преимущественно экспрессирующиеся в макрофагах или дендритных клетках, и имела неблагоприятное прогностическое значение. После разделения больных на квартили в зависимости от значения факторов прогноза медиана выживаемости варьировала от 3,9 до 13,6 года. Эти данные подчеркнули доминирующую прогностическую роль микроокружения при ФЛ и показали, что основные детерминанты исхода заложены уже на момент постановки диагноза.

После исследования LLMPP Glas et al.¹²⁸ провели серию исследований АЭГ у больных ФЛ, разделенных в зависимости от исхода и трансформации. Ими установлен предиктор из 81 гена, коррелировавший с непосредственным клиническим течением заболевания, но не имевший прогностического значения для выживаемости в отдаленные сроки или риска трансформации. Интересно, что генетический анализ у больных с рано развившейся трансформацией выявил активацию Т-клеток, ФДК и макрофагов, характеризовавшуюся теми же генами, которые в исследовании LLMPP включены в благоприятную группу IR-1. Различие выводов этих работ объясняется разницей в дизайне исследований, выборе больных, платформах генной экспрессии и методе анализа данных.

Плотность микрососудистой сети. Несмотря на очевидную роль ангиогенеза в развитии опухолей,¹²⁹ высокая плотность микрососудистой сети при ФЛ, по данным некоторых исследований, связана с благоприятным прогнозом.¹³⁰ Streubel et al.¹³¹ показали, что реаранжировка *BCL2* в эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла опухоли и в клетках ФЛ одинакова, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между ними.

«Незрелость» сети ФДК. Помимо презентации антигенов ФДК образуют «каркас» доброкачественных и злокачественных фолликулов, а их дендритные отростки обеспечивают структурную поддержку В-клеток и неопухолевых клеток. Фенотип незрелых ФДК характеризуется экспрессией низкоаффинного фактора роста нервной ткани и *CNA42*, а также отсутствием экспрессии маркеров зрелых ФДК — *CD21*, *CD35*, *CD23* и *CXCL13*. Такой фенотип определя-

Таблица 4. Молекулярные генетические маркеры при фолликулярной лимфоме

Ген	Влияние на выживаемость	Риск трансформации
<i>BCL2</i> ^{165,182-186}	Нет однозначных различий в выживаемости между t(14;18)-позитивными и t(14;18)-негативными больными ФЛ; предположение о влиянии точки разрыва <i>BCL2</i> на выживаемость не подтверждено последними исследованиями	Соматические мутации гена <i>BCL2</i> в перемещенном аллеле могут в редких случаях лежать в основе трансформации
<i>MYC</i> ^{161-163,170}	Транслокации <i>MYC</i> редко выявляются при постановке диагноза; обычно связаны с низкой выживаемостью	Редко связаны с трансформацией, но если присутствуют, указывают на значительное уменьшение выживаемости после трансформации
<i>CDKN2A/B</i> ^{160,187}	Гены опухолевых супрессоров, локализуются на хромосоме 9p21; мутации редко выявляются при постановке диагноза и не влияют на выживаемость	Исследования парных препаратов отчетливо показали, что утрата <i>CDKN2A/B</i> за счет делеции, мутации или гиперметилирования связана с трансформацией
<i>TP53</i> ⁹⁵⁻⁹⁷	Утрата опухолевого супрессора <i>TP53</i> редко встречается при постановке диагноза; мутация тесно коррелирует с экспрессией белка при ФЛ	Утрата <i>TP53</i> — первое генетическое нарушение, вовлеченное в трансформацию ФЛ; утрата гетерозиготности нечасто связана с делецией 17p13
<i>MDM2</i> ^{97,99}	Нет	Экспрессия коррелирует с трансформацией, но не явно с <i>TP53</i> -статусом; при обнаружении в амплифицированном регионе хромосомы 12q13-14 часто связана с трансформацией
<i>BCL6</i> ^{164,184,188}	Не влияет на выживаемость при ФЛ	Считается, что повышает риск трансформации, но исследования, показавшие наличие транслокаций, применяли только инвертированную ПЦР длинных фрагментов
<i>CCNB1</i> ⁹⁹	Повышенная экспрессия циклина В1 связана с увеличением выживаемости после применения СНОР	

Сокращения: СНОР — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон.

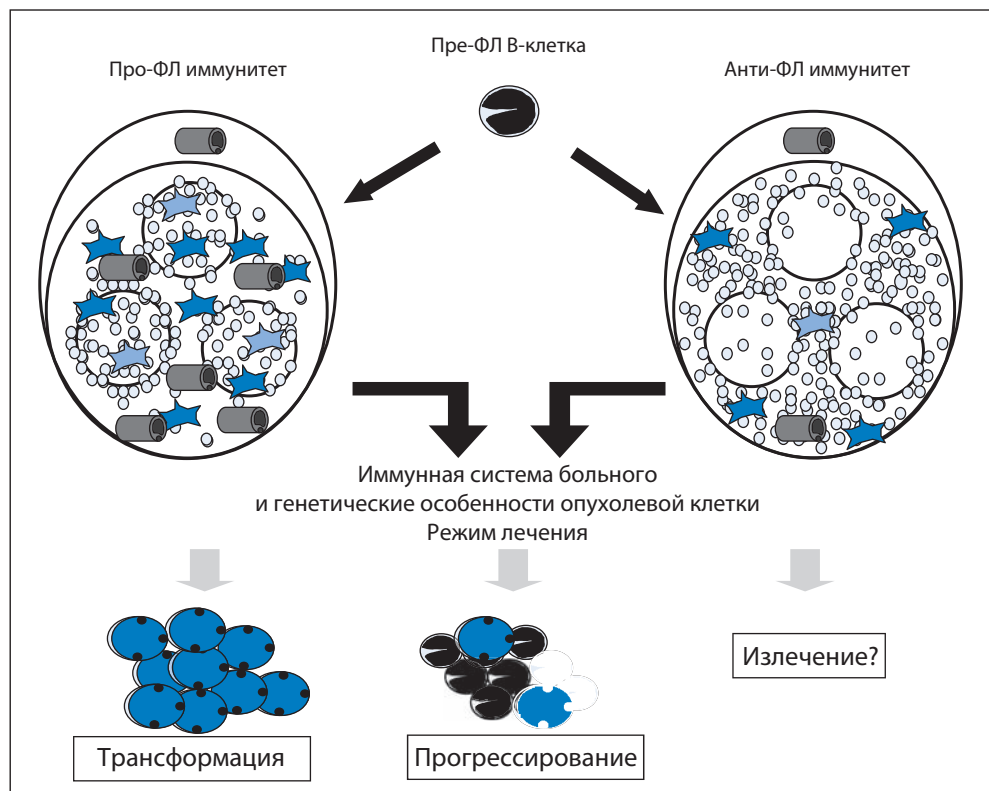


Рис. 2. Модель того, как неопухолевые клетки микроокружения могут влиять на выживаемость и трансформацию при фолликулярной лимфоме (ФЛ). Слева — фолликулярная поляризация клеток CD4+, особенно FOXP3-позитивных регуляторных T-клеток (белые кружки), повышенное количество сосудов (серые трубочки), тучные клетки (голубые звездочки) и макрофаги (синие звездочки); локальная иммунная реакция способствует росту опухоли. Справа — иммунная реакция на лимфому

ет недифференцированные фибробласты и, по некоторым данным, коррелирует с высокой частотой прогрессирования и/или трансформации,¹³² хотя это подтверждается не во всех исследованиях.⁸³ Подобные изменения связаны с утратой инфильтрации фолликулов нормальными T-клетками и могут отражать снижение взаимодействия между этими двумя видами клеток. Характерное для ФЛ разрушение сети ФДК связано с ранней трансформацией.¹³³

Макрофаги. Опухоль-ассоциированные макрофаги описаны при ряде злокачественных новообразований. Часто повышенное число макрофагов связано с более низкой выживаемостью. Faginha et al.⁸³ показали, что небольшая подгруппа больных ФЛ с высокой концентрацией макрофагов отличалась сниженной ОВ и ПЖБП независимо от ИР. Эти данные согласуются с исследованием АЭГ LLMPP, таким образом, измерение количества макрофагов может заменить определение генов группы IR-2.¹²⁷ Alvaro et al.¹³⁴ получили противоположные результаты. В своей работе они показали, что повышенное содержание макрофагов сопряжено с индолентным течением заболевания. В связанном исследовании теми же авторами установлено, что 30 % макрофагов экспрессируют белок STAT1 и наличие этой субпопуляции макрофагов указывает на сниженную выживаемость.¹³⁵ В двух недавних исследованиях показано, что высокое содержание макрофагов связано с низкой выживаемостью больных, получавших химиотерапию, если только она не содержала ритуксимаба.^{136,137}

Большое разнообразие макрофагов подробно описано. Их можно грубо разделить на группу M1 классического типа активации (провоспалительные) и M2 альтернативного типа активации (противовоспалительного).¹³⁸ В большинстве случаев опухоль-ассоциированные макрофаги характеризуются M2-фенотипом и создают трофическое окружение, способствующее росту опухолевых клеток.¹³⁹ Панмакрофагальный маркер CD68 не позволяет различать группы макрофагов, что может объяснить различия в результатах исследований.

Популяции T-клеток. T-клетки составляют большинство неопухолевых клеток в препаратах ФЛ и играют большую роль при этом заболевании. Они включают в себя

хелперные CD4-позитивные T-клетки, цитотоксические CD8-позитивные клетки, CD57-позитивные фолликулярные хелперные T-клетки и иммуносупрессивные регуляторные T-клетки (Treg), но роль этих субпопуляций до конца не изучена. В исследованиях, касающихся значения CD4- и CD8-позитивных клеток при ФЛ, применены различные методики и получены различные результаты.^{133,134,140-144} Treg представляют собой субпопуляцию, представленную в основном CD4- и CD25-позитивными клетками, экспрессирующими белок FOXP3,¹⁴⁵ которые играют основную роль в регулировании функции CD4- и CD8-эффекторов за счет супрессии пролиферации и продукции цитокинов этими клетками.¹⁴⁶ При эпителиальных новообразованиях Treg создают иммуносупрессивное микроокружение опухоли, дающее клеткам опухоли защиту от иммунного ответа хозяина.¹⁴⁷ Некоторыми исследователями показано, что повышенное число Treg указывает на благоприятное течение ФЛ,^{134,141} в то время как другие большее значение придают распределению T-клеток.^{143,148} Недавно показано, что малое количество инфильтрирующих опухоль клеток, содержащих белок программированной клеточной гибели 1, коррелировало с трансформацией и сниженной выживаемостью.¹⁴⁹ Однако истинная роль T-клеточных субпопуляций в биологии ФЛ остается невыясненной. Клиническое значение этих клеток в микроокружении может в большой степени зависеть от характеристик пациента и полученного им лечения.¹⁴⁵ Специфическая терапия может оказывать различное влияние на опухолевые клетки и на клетки микроокружения. Кроме того, лишь недавно начали изучать влияние генетических особенностей больного на иммунное микроокружение.¹²⁵

Трансформация

Трансформация обычно проявляется неожиданным изменением клинического течения заболевания, например повышением активности ЛДГ сыворотки или появлением необычных экстранодальных зон поражения. Трансформация указывает на низкую выживаемость и относительную резистентность к терапии. Данные о ее частоте весьма сильно ко-

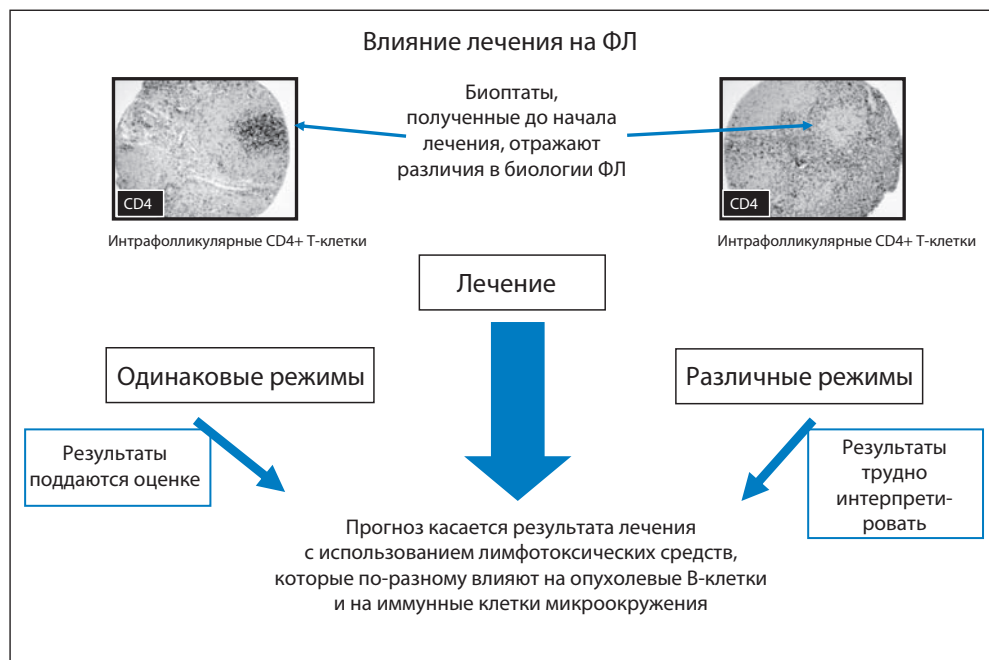


Рис. 3. Влияние лечения на прогностические маркеры. Материал окрашен на CD4. Слева — Т-клетки в опухолевых фолликулах; справа — интрафолликулярные. Важно отметить, что токсичность препаратов различна для опухолевых клеток и для клеток микроокружения. Прогностическое значение каждого фактора должно интерпретироваться с осторожностью в случае применения различных режимов лечения

леблются — от 5 до 60 %.^{5,8,150-156} Поскольку риск трансформации составляет в среднем 3 % в год, эти различия могут отражать неодинаковую длительность наблюдения. На общую частоту влияет продолжительность наблюдения за больными и частота выполнения повторных биопсий при прогрессировании. Не все биологические маркеры, показывающие прогноз выживаемости, отражают также и риск трансформации.

Отмечена связь между повышением балла по FLIPI и частотой трансформации.^{9,28} К морфологическим критериям, указывающим на риск трансформации, относятся наличие диффузных зон и разрушение сети ФДК.^{132,157} Гистологический тип ФЛ 3В и повышенное число интрафолликулярных CD4-позитивных Т-клеток также могут свидетельствовать о ранней трансформации.¹³³

В исследованиях, сравнивавших гистологический материал ФЛ и развившейся в результате трансформации ДВККЛ, показано, что трансформация — молекулярно гетерогенное явление, включающее в себя утрату *TP53*, опухолевого супрессора *CDKN2A* или приобретение транслокаций *MYC*, приводящих к повышению экспрессии *MYC* или его таргетных генов.^{95,96,98,158-163} К другим молекулярным нарушениям можно отнести мутации кодирующего региона *BCL2* и транслокации *BCL6*.^{164,165} Цитогенетические исследования выявили ряд возможных хромосомных нарушений, связанных с транслокацией, в т. ч. +7, +12q13-14 и -6q16-21.¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ Наконец, недавно опубликовано несколько небольших исследований с использованием анализа экспрессии генов на парных образцах материала.^{160,170-173} В них показано, что в основе трансформации лежит молекулярная гетерогенность, включающая повышение экспрессии *p38 MAPкиназы*, *MYC* и его таргетных генов и общее накопление митотических структур.

Согласно последним данным, больные ФЛ могут быть разделены на две основные подгруппы: те, у кого может развиваться трансформация, и те, у кого не может.⁹ Различение этих двух подгрупп может оказать важнейшее влияние на выбор терапевтической тактики.

Клиническое значение

Обзор факторов, связанных с прогнозом при ФЛ, приведен на рис. 1. Как видно из табл. 2–4,¹⁷⁴⁻¹⁸⁸ консенсус по вопросу использования биологических маркеров в клиниче-

ской практике и их влияния на выбор лечения до сих пор не найден. Большинство прогностических маркеров изучено до внедрения в клиническую практику ритуксимаба и нуждается в проверке в нынешнюю эпоху иммунохимиотерапии. В настоящее время течение заболевания и проверенные клинические индексы, как, например, FLIPI и FLIPI-2, остаются основой для принятия клинического решения. Ключевые элементы взаимодействия между иммуногенетическими особенностями организма больного, опухолевым микроокружением и эффективностью терапии до сих пор до конца не выяснены (рис. 2). Введение соответствующих научных разработок в клинические исследования должно помочь определить точную роль биомаркеров в прогнозировании выживаемости и риска трансформации при ФЛ. Проспективные рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивают единообразные группы лечения, должны стать инструментом для определения новых прогностических факторов при ФЛ (рис. 3). Если будут выявлены группы пациентов, плохо отвечающих на стандартные методы лечения, и механизмы, лежащие в основе этого феномена, эти больные могут стать кандидатами для применения новых режимов лечения, что, возможно, позволит улучшить их прогноз и избежать токсичность неэффективной терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

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

Работа по найму или руководство: Нет **Консультант или советник:** Randy D. Gascoyne, Roche Canada (C), Genentech (C), Celgene (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Joseph M. Connors, Hoffmann-La Roche; Randy D. Gascoyne, Roche Canada **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Thomas Relander, Pedro Farinha, Randy D. Gascoyne

Административная поддержка: Randy D. Gascoyne

Предоставление материалов исследования или больных: Randy D. Gascoyne

Сбор и обработка данных: Randy D. Gascoyne

Анализ и интерпретация данных: Thomas Relander, Nathalie A. Johnson, Pedro Farinha, Joseph M. Connors, Laurie H. Sehn, Randy D. Gascoyne

Подготовка рукописи: Thomas Relander, Nathalie A. Johnson, Pedro Farinha, Joseph M. Connors, Laurie H. Sehn, Randy D. Gascoyne

Окончательное одобрение рукописи: Thomas Relander, Nathalie A. Johnson, Pedro Farinha, Joseph M. Connors, Laurie H. Sehn, Randy D. Gascoyne

ЛИТЕРАТУРА

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89:3909-3918, 1997
2. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD: Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations: Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 9:717-720, 1998
3. Armitage JO, Weisenburger DD: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes: Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 16:2780-2795, 1998
4. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al: Follicular lymphoma: Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4:1470-1480, 1986
5. Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 311:1471-1475, 1984
6. Horning SJ: Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20:75-88, 1993
7. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al: Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomized controlled trial. *Lancet* 362:516-522, 2003
8. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al: Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26:5165-5169, 2008
9. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al: Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 25:2426-2433, 2007
10. Mac Manus MP, Hoppe RT: Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14:1282-1290, 1996
11. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al: Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1219-1227, 2001
12. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al: Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednisone, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 15:1110-1117, 1997
13. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-2833, 1998
14. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:268-276, 1999
15. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105:1417-1423, 2005
16. Herold M, Haas A, Srock S, et al: Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 25:1986-1992, 2007
17. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005
18. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al: Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295-3301, 2006
19. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al: Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 23:5019-5026, 2005
20. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al: A predictive model for aggressive NHL: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993
21. McManus BM, Gascoyne RD: Pathology and laboratory medicine. *JAMA* 277:1887-1889, 1997
22. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, et al: Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 12:1343-1348, 1994
23. Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, et al: Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood* 85:3671-3678, 1995
24. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, et al: Prognosis of follicular lymphoma: A predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi*. *Blood* 95:783-789, 2000
25. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004
26. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108:1504-1508, 2006
27. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, et al: Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol* 15:1484-1489, 2004
28. Gine E, Montoto S, Bosch F, et al: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol* 17:1539-1545, 2006
29. Perea G, Altes A, Montoto S, et al: Prognostic indexes in follicular lymphoma: A comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 16:1508-1513, 2005
30. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al: Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 27:4555-4562, 2009
31. Reference deleted
32. Bastion Y, Berger F, Bryon PA, et al: Follicular lymphomas: Assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 2:123-129, 1991 (suppl 2)
33. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al: Molecular response assessed by PCR is the most important factor predicting failure-free survival in indolent follicular lymphoma: Update of the MDACC series. *Ann Oncol* 11:137-140, 2000 (suppl 1)
34. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, et al: Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* 11:644-651, 1993
35. Canioni D, Brice P, Lepage E, et al: Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: A study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Br J Haematol* 126:364-371, 2004
36. Romaguera JE, McLaughlin P, North L, et al: Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: A risk model. *J Clin Oncol* 9:762-769, 1991
37. Lee MS, Chang KS, Cabanillas F, et al: Detection of minimal residual cells carrying the t(14;18) by DNA sequence amplification. *Science* 237:175-178, 1987
38. Berinstein NL, Reis MD, Ngan BY, et al: Detection of occult lymphoma in the peripheral blood and bone marrow of patients with untreated early-stage and advanced-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 11:1344-1352, 1993
39. Albinger-Hegy A, Hochreutener B, Abdou MT, et al: High frequency of t(14;18)-translocation breakpoints outside of major breakpoint and minor cluster regions in follicular lymphomas: Improved polymerase chain reaction protocols for their detection. *Am J Pathol* 160:823-832, 2002
40. Cleary ML, Galili N, Sklar J: Detection of a second t(14;18) breakpoint cluster region in human follicular lymphomas. *J Exp Med* 164:315-320, 1986
41. Cleary ML, Sklar J: Nucleotide sequence of a t(14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint-cluster region near a transcriptionally active locus on chromosome 18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:7439-7443, 1985
42. Gribben JG, Freedman A, Woo SD, et al: All advanced stage non-Hodgkin's lymphomas with a polymerase chain reaction amplifiable breakpoint of bcl-2 have residual cells containing the bcl-2 rearrangement at evaluation and after treatment. *Blood* 78:3275-3280, 1991
43. Hirt C, Dolken G: Quantitative detection of t(14;18)-positive cells in patients with follicular lymphoma before and after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25:419-426, 2000
44. Johnson PW, Price CG, Smith T, et al: Detection of cells bearing the t(14;18) translocation

following myeloablative treatment and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 12:798-805, 1994

45. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al: The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 91:2955-2960, 1998

46. Rambaldi A, Carlotti E, Oldani E, et al: Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 105:3428-3433, 2005

47. Gribben JG, Neuberger D, Freedman AS, et al: Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 81:3449-3457, 1993

48. Price CG, Meerabux J, Murtagh S, et al: The significance of circulating cells carrying t(14;18) in long remission from follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 9:1527-1532, 1991

49. Finke J, Slanina J, Lange W, et al: Persistence of circulating t(14;18)-positive cells in long-term remission after radiation therapy for localized-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 11:1668-1673, 1993

50. Liu Y, Hernandez AM, Shibata D, et al: BCL2 translocation frequency rises with age in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8910-8914, 1994

51. Summers KE, Goff LK, Wilson AG, et al: Frequency of the Bcl-2/IgH rearrangement in normal individuals: Implications for the monitoring of disease in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 19:420-424, 2001

52. Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al: Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Brit J Haematol* 134:596-601, 2006

53. Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al: Prognostic value of serum beta-2 microglobulin in low grade lymphoma. *Ann Intern Med* 114:855-860, 1991

54. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al: Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 21:2115-2122, 2003

55. Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, et al: Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 17:920-927, 2006

56. Wendum D, Sebban C, Gaulard P, et al: Follicular large-cell lymphoma treated with intensive chemotherapy: An analysis of 89 cases included in the LNH87 trial and comparison with the outcome of diffuse large B-cell lymphoma: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 15:1654-1663, 1997

57. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A, et al: Survival after progression in patients with follicular lymphoma: Analysis of prognostic factors. *Ann Oncol* 13:523-530, 2002

58. Pedersen LM, Sorensen PG: Urinary albumin excretion is a predictor of response to treatment and disease progression in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 45:547-551, 2004

59. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H: A high pretreatment serum basic fibroblast growth factor concentration is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 94:3334-3339, 1999

60. Bono P, Teerenhovi L, Joensuu H: Elevated serum endostatin is associated with poor outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 97:2767-2775, 2003

61. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H: A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:3167-3172, 1997

62. Salles G, Biennu J, Bastion Y, et al: Elevated circulating levels of TNFalpha and its p55 soluble receptor are associated with an adverse prognosis

in lymphoma patients. *Br J Haematol* 93:352-359, 1996

63. Giles FJ, Vose JM, Do KA, et al: Clinical relevance of circulating angiogenic factors in patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 28:595-604, 2004

64. Warzocha K, Salles G, Biennu J, et al: Prognostic significance of TNF alpha and its p55 soluble receptor in malignant lymphomas. *Leukemia* 11:441-443, 1997

65. Warzocha K, Ribeiro P, Biennu J, et al: Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome. *Blood* 91:3574-3581, 1998

66. Zinzani PL, Baccini C, Zaccaria A, et al: Clinical implications of serum levels of soluble CD23 and tumor necrosis factor alpha in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 57:335-340, 1996

67. Christiansen I, Gidlof C, Kalkner KM, et al: Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphomas correlate with tumour burden, disease activity and other prognostic markers. *Br J Haematol* 92:639-646, 1996

68. Salven P, Orpana A, Teerenhovi L, et al: Simultaneous elevation in the serum concentrations of the angiogenic growth factors VEGF and bFGF is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin lymphoma: A single-institution study of 200 patients. *Blood* 96:3712-3718, 2000

69. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press 2008

70. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al: A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 101:2363-2367, 2003

71. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al: Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 99:3806-3812, 2002

72. Warnke RA, Kim H, Fuks Z, et al: The coexistence of nodular and diffuse patterns in nodular non-Hodgkin's lymphomas: Significance and clinicopathologic correlation. *Cancer* 40:1229-1233, 1977

73. Chau I, Jones R, Cunningham D, et al: Outcome of follicular lymphoma grade 3: Is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer* 89:36-42, 2003

74. Bartlett NL, Rizeq M, Dorfman RF, et al: Follicular large-cell lymphoma: Intermediate or low grade? *J Clin Oncol* 12:1349-1357, 1994

75. Rodriguez J, McLaughlin P, Hagemester FB, et al: Follicular large cell lymphoma: An aggressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 93:2202-2207, 1999

76. Miller TP, LeBlanc M, Grogan TM, et al: Follicular lymphomas: Do histologic subtypes predict outcome? *Hematol Oncol Clin North Am* 11: 893-900, 1997

77. Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, et al: Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: T(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood* 101:1149-1154, 2003

78. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, et al: The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 154:223-235, 1988

79. Swerdlow SH, Westermann CD, Pelstring RJ, et al: Growth fraction in centrocytic and follicular center cell lymphomas: Assessment in paraffin sections with a proliferating cell nuclear antigen antibody and morphometric correlates. *Hum Pathol* 24:540-546, 1993

80. Logsdon MD, Meyn Jr RE, Besa PC, et al: Apoptosis and the Bcl-2 gene family - patterns of expression and prognostic value in stage I and II follicular center lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:19-29, 1999

81. Michels J, Foria V, Mead B, et al: Immunohistochemical analysis of the antiapoptotic Mcl-1 and Bcl-2 proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol* 132:743-746, 2006

82. Zhao WL, Daneshpouy ME, Mounier N, et al: Prognostic significance of bcl-xL gene expression and apoptotic cell counts in follicular lymphoma. *Blood* 103:695-697, 2004

83. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, et al: Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 106:2169-2174, 2005

84. Zha H, Raffeld M, Charboneau L, et al: Similarities of prosurvival signals in Bcl-2-positive and Bcl-2-negative follicular lymphomas identified by reverse phase protein microarray. *Lab Invest* 84:235-244, 2004

85. Gulmann C, Espina V, Petricoin III E, et al: Proteomic analysis of apoptotic pathways reveals prognostic factors in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 11:5847-5855, 2005

86. Agarwal B, Naresh KN: Bcl-2 family of proteins in indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Study of 116 cases. *Am J Hematol* 70:278-282, 2002

87. Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al: An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* 435:677-681, 2005

88. Paoluzzi L, Gonen M, Gardner JR, et al: Targeting Bcl-2 family members with the BH3 mimetic AT-101 markedly enhances the therapeutic effects of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo models of B-cell lymphoma. *Blood* 111:5350-5358, 2008

89. Dogan A, Bagdi E, Munson P, et al: CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 24:846-852, 2000

90. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103:275-282, 2004

91. Bilalovic N, Blystad AK, Golouh R, et al: Expression of bcl-6 and CD10 protein is associated with longer overall survival and time to treatment failure in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 121:34-42, 2004

92. Zou GM, Chen JJ, Yoder MC, et al: Knockdown of Pu. 1 by small interfering RNA in CD34+ embryoid body cells derived from mouse ES cells turns cell fate determination to pro-B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:13236-13241, 2005

93. Torlakovic EE, Bilalovic N, Golouh R, et al: Prognostic significance of PU. 1 in follicular lymphoma. *J Pathol* 209:352-359, 2006

94. O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, et al: The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood* 112:3126-3129, 2008

95. Sander CA, Yano T, Clark HM, et al: p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 82:1994-2004, 1993

96. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, et al: p53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood* 82:2289-2295, 1993

97. Davies AJ, Lee AM, Taylor C, et al: A limited role for TP53 mutation in the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 19:1459-1465, 2005

98. Moller MB, Nielsen O, Pedersen NT: Frequent alteration of MDM2 and p53 in the molecular progression of recurring non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 41:322-330, 2002

99. Bjorck E, Ek S, Landgren O, et al: High expression of cyclin B1 predicts a favorable outcome in patients with follicular lymphoma. *Blood* 105:2908-2915, 2005

100. Krishnadasan R, Bifulco C, Kim J, et al: Overexpression of SOCS3 is associated with de-

creased survival in a cohort of patients with de novo follicular lymphoma. *Brit J Haematol* 135:72-75, 2006

101. Sakhinia E, Glennie C, Hoyland JA, et al: Clinical quantitation of diagnostic and predictive gene expression levels in follicular and diffuse large B-cell lymphoma by RT-PCR gene expression profiling. *Blood* 109:3922-3928, 2007

102. Kuppers R: Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 5:251-262, 2005

103. Horsman DE, Okamoto I, Ludkovski O, et al: Follicular lymphoma lacking the t(14;18)(q32;q21): Identification of two disease subtypes. *Brit J Haematol* 120:424-433, 2003

104. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, et al: A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 113:1053-1061, 2009

105. Horsman DE, Connors JM, Pantzar T, et al: Analysis of secondary chromosomal alterations in 165 cases of follicular lymphoma with t(14;18). *Genes Chromosomes Cancer* 30:375-382, 2001

106. Johansson B, Mertens F, Mitelman F: Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 86:3905-3914, 1995

107. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, et al: Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma: A possible model for cancer. *N Engl J Med* 316:79-84, 1987

108. Offit K, Jhanwar SC, Ladanyi M, et al: Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: Correlations between recurrent aberrations, histology, and exposure to cytotoxic treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 3:189-201, 1991

109. Tilly H, Rossi A, Stamatoullas A, et al: Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 84:1043-1049, 1994

110. Hoglund M, Sehn L, Connors JM, et al: Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 39:195-204, 2004

111. Johnson NA, Al-Tourah A, Brown CJ, et al: Prognostic significance of secondary cytogenetic alterations in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 47:1038-1048, 2008

112. Ross CW, Ouillette PD, Saddler CM, et al: Comprehensive analysis of copy number and allele status identifies multiple chromosome defects underlying follicular lymphoma pathogenesis. *Clin Cancer Res* 13:4777-4785, 2007

113. Viardot A, Moller P, Hogel J, et al: Clinicopathologic correlations of genomic gains and losses in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 20:4523-4530, 2002

114. Cheung KJ, Shah SP, Steidl C, et al: Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances. *Blood* 113:137-148, 2009

115. Schwaenen C, Viardot A, Berger H, et al: Microarray-based genomic profiling reveals novel genomic aberrations in follicular lymphoma which associate with patient survival and gene expression status. *Genes Chromosomes Cancer* 48:39-54, 2009

116. Fitzgibbon J, Iqbal S, Davies A, et al: Genome-wide detection of recurring sites of uniparental disomy in follicular and transformed follicular lymphoma. *Leukemia* 21:1514-1520, 2007

117. O'Shea D, O'Riain C, Gupta M, et al: Regions of acquired uniparental disomy at diagnosis of follicular lymphoma are associated with both overall survival and risk of transformation. *Blood* 113:2298-2301, 2009

118. Cartron G, Watier H, Golay J, et al: From the bench to the bedside: Ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 104:2635-2642, 2004

119. Maloney DG, Smith B, Rose A: Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 29:2-9, 2002

120. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fcγ3 gene. *Blood* 99:754-758, 2002

121. Weng WK, Levy R: Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 21:3940-3947, 2003

122. Ghelmini M, Rufibach K, Salles G, et al: Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: Clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: A study of the Swiss Group for Clinical Cancer Res (SAKK). *Ann Oncol* 16:1675-1682, 2005

123. Maloney DG, Pender-Smith B, Unger JM, et al: FcR gamma polymorphisms do not influence progression free survival of follicular NHL patients treated with CHOP followed by rituximab (SWOG 9800). *Blood* 104, 2004 (abstr 589)

124. Boettcher S, Pott C, Ritgen M, et al: Evidence for FcR gamma receptor IIIA-independent rituximab effector mechanisms in patients with follicular lymphoma treated with combined immunotherapy. *Blood* 104, 2004 (abstr 590)

125. Cerhan JR, Wang S, Maurer MJ, et al: Prognostic significance of host immune gene polymorphisms in follicular lymphoma survival. *Blood* 109:5439-5446, 2007

126. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al: Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: A report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 7:27-38, 2006

127. Dave SS, Wright G, Tan B, et al: Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 351:2159-2169, 2004

128. Glas AM, Kersten MJ, Delahaye LJ, et al: Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood* 105:301-307, 2005

129. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1:27-31, 1995

130. Koster A, van Krieken JH, Mackenzie MA, et al: Increased vascularization predicts favorable outcome in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 11:154-161, 2005

131. Streubel B, Chott A, Huber D, et al: Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 351:250-259, 2004

132. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Yamochi T, et al: Disappearance of CD21-positive follicular dendritic cells preceding the transformation of follicular lymphoma: Immunohistological study of the transformation using CD21, p53, Ki-67, and P-glycoprotein. *Pathol Res Pract* 199:293-302, 2003

133. Glas AM, Knoops L, Delahaye L, et al: Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 25:390-398, 2007

134. Alvaro T, Lejeune M, Salvado M-T, et al: Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiological behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 24:5350-5357, 2006

135. Alvaro T, Lejeune M, Camacho FI, et al: The presence of STAT1-positive tumor-associated macrophages and their relation to outcome in patients with follicular lymphoma. *Haematologica* 91:1605-1612, 2006

136. Canioni D, Salles G, Mounier N, et al: The poor prognosis value of high intra-tumoral macrophage count in follicular lymphoma patients requires selection of appropriate cut-off and can be circumvented by rituximab therapy. *Blood* 108, 2006 (abstr 822)

137. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, et al: A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclo-

phosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 13:5784-5789, 2007

138. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 25:677-686, 2004

139. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE: The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: Implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 196:254-265, 2002

140. Ai WYZ, Czerwinski DK, Horning S, et al: Tumor-infiltrating T cells are not predictive of clinical outcome in follicular lymphoma. *Blood* 108, 2006 (abstr 824)

141. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, et al: High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 108:2957-2964, 2006

142. Farinha P, Han J, Al-Tourah A, et al: The tumor microenvironment measured by flow cytometry predicts overall survival and transformation risk in follicular lymphoma. *Blood* 108, 2006 (abstr 2406)

143. Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, et al: Number of CD4+ cells and location of forkhead box protein P3-positive cells in diagnostic follicular lymphoma tissue microarrays correlates with outcome. *J Clin Oncol* 24:5052-5059, 2006

144. Strickler JG, Copenhaver CM, Rojas VA, et al: Comparison of "host cell infiltrates" in patients with follicular lymphoma with and without spontaneous regression. *Am J Clin Pathol* 90:257-261, 1988

145. de Jong D, Koster A, Hagenbeek A, et al: Impact of the tumor microenvironment on prognosis in follicular lymphoma is dependent on specific treatment protocols. *Haematologica* 94:70-77, 2009

146. Zou W: Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nature reviews* 6:295-307, 2006

147. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al: Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 10:942-949, 2004

148. Farinha P, Campo E, Banham A, et al: The architectural pattern of FOXP3+ T cells is an independent predictor of survival in patients with follicular lymphoma (FL). *Mod Pathol* 19:1043a, 2006

149. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, et al: High numbers of tumor-infiltrating programmed cell death 1-positive regulatory lymphocytes are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 27:1470-1476, 2009

150. Acker B, Hoppe RT, Colby TV, et al: Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1:11-16, 1983

151. Cullen MH, Lister TA, Brearley RI, et al: Histological transformation of non-Hodgkin's lymphoma: A prospective study. *Cancer* 44:645-651, 1979

152. Erbsoll J, Schultz HB, Pedersen-Bjergaard J, et al: Follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma: Long-term outcome with or without tumor progression. *Eur J Haematol* 42:155-163, 1989

153. Garvin AJ, Simon RM, Osborne CK, et al: An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas: 192 cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 52:393-398, 1983

154. Hubbard SM, Chabner BA, DeVita Jr VT, et al: Histologic progression in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 59:258-264, 1982

155. Oviatt DL, Cousar JB, Collins RD, et al: Malignant lymphomas of follicular center cell origin in humans. V. Incidence, clinical features, and prognostic implications of transformation of small cleaved cell nodular lymphoma. *Cancer* 53:1109-1114, 1984

156. Qazi R, Aisenberg AC, Long JC: The natural history of nodular lymphoma. *Cancer* 37:1923-1927, 1976

157. Muller-Hermelink HK, Zettl A, Pfeifer W, et al: Pathology of lymphoma progression. *Histopathology* 38:285-306, 2001

158. Elenitoba-Johnson KS, Gascoyne RD, Lim MS, et al: Homozygous deletions at chromosome

9p21 involving p16 and p15 are associated with histologic progression in follicle center lymphoma. *Blood* 91:4677-4685, 1998

159. Lossos IS: Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 23:6351-6357, 2005

160. Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M, et al: Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: Alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8886-8891, 2002

161. Lossos IS, Levy R: Higher grade transformation of follicular lymphoma: Phenotypic tumor progression associated with diverse genetic lesions. *Semin Cancer Biol* 13:191-202, 2003

162. Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al: Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt-Like) lymphoma: Cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol* 17:1558-1567, 1999

163. Yano T, Jaffe ES, Longo DL, et al: MYC rearrangements in histologically progressed follicular lymphomas. *Blood* 80:758-767, 1992

164. Akasaka T, Lossos IS, Levy R: BCL6 gene translocation in follicular lymphoma: A harbinger of eventual transformation to diffuse aggressive lymphoma. *Blood* 102:1443-1448, 2003

165. Matolcsy A, Warnke RA, Knowles DM: Somatic mutations of the translocated bcl-2 gene are associated with morphologic transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma. *Ann Oncol* 8:119-122, 1997

166. Berglund M, Enblad G, Thunberg U, et al: Genomic imbalances during transformation from follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 20:63-75, 2007

167. Bernell P, Jacobsson B, Liliemark J, et al: Gain of chromosome 7 marks the progression from indolent to aggressive follicle centre lymphoma and is a common finding in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by FISH. *Br J Haematol* 101:487-491, 1998

168. Boonstra R, Bosga-Bouwer A, Mastik M, et al: Identification of chromosomal copy number changes associated with transformation of follicular

lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 34:915-923, 2003

169. Hough RE, Goepel JR, Alcock HE, et al: Copy number gain at 12q12-14 may be important in the transformation from follicular lymphoma to diffuse large B cell lymphoma. *Br J Cancer* 84:499-503, 2001

170. Martinez-Climent JA, Alizadeh AA, Seagraves R, et al: Transformation of follicular lymphoma to diffuse large cell lymphoma is associated with a heterogeneous set of DNA copy number and gene expression alterations. *Blood* 101:3109-3117, 2003

171. de Vos S, Hofmann WK, Grogan TM, et al: Gene expression profile of serial samples of transformed B-cell lymphomas. *Lab Invest* 83:271-285, 2003

172. Elenitoba-Johnson KS, Jenson SD, Abbott RT, et al: Involvement of multiple signaling pathways in follicular lymphoma transformation: P38-mitogen-activated protein kinase as a target for therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7259-7264, 2003

173. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, et al: Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanisms. *Br J Haematol* 136:286-293, 2007

174. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al: The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 92:184-190, 2007

175. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al: Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: Morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol* 29:1490-1496, 2005

176. Chang KC, Huang X, Medeiros LJ, et al: Germinal centre-like versus undifferentiated stromal immunophenotypes in follicular lymphoma. *J Pathol* 201:404-412, 2003

177. Hilchey SP, De A, Rimsza LM, et al: Follicular lymphoma intratumoral CD4+CD25+GITR+ regulatory t cells potently suppress CD3/CD28-costimulated autologous and allogeneic CD8+CD25- and CD4+CD25+ T Cells. *J Immunol* 178:4051-4061, 2007

178. Porter DL, Levine BL, Bunin N, et al: A phase 1 trial of donor lymphocyte infusions ex-

panded and activated ex vivo via CD3/CD28 costimulation. *Blood* 107:1325-1331, 2006

179. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, et al: CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 13:388-397, 2007

180. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al: CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood* 109:3076-3079, 2007

181. Naresh KN: MUM1 expression dichotomizes follicular lymphoma into predominantly, MUM1-negative low-grade and MUM1-positive high-grade subtypes. *Haematologica* 92:267-268, 2007

182. Horsman DE, Okamoto I, Ludkovski O, et al: Follicular lymphoma lacking the t(14;18)(q32;q21): Identification of two disease subtypes. *Br J Haematol* 120:424-433, 2003

183. Iqbal S, Jenner MJ, Summers KE, et al: Reliable detection of clonal IgH/Bcl2 MBR rearrangement in follicular lymphoma: Methodology and clinical significance. *Br J Haematol* 124:325-328, 2004

184. Johnson NA, Al-Tourah A, Horsman DE, et al: Insights into disease evolution of transformed follicular lymphoma derived from cytogenetics. *Blood* 106, 2005 (abstr 180)

185. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McDonnell TI, et al: Correlation of bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood* 93:3081-3087, 1999

186. Martinka M, Comeau T, Foyle A, et al: Prognostic significance of t(14;18) and bcl-2 gene expression in follicular small cleaved cell lymphoma and diffuse large cell lymphoma. *Clin Invest Med* 20:364-370, 1997

187. Pinyol M, Cobo F, Bea S, et al: P16(INK4a) gene inactivation by deletions, mutations, and hypermethylation is associated with transformed and aggressive variants of non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 91:2977-2984, 1998

188. Bastard C, Deweindt C, Kerckaert JP, et al: LAZ3 rearrangements in non-Hodgkin's lymphoma: Correlation with histology, immunophenotype, karyotype, and clinical outcome in 217 patients. *Blood* 83:2423-2427, 1994



Междисциплинарная конференция, посвященная раку молочной железы у мужчин: обзор и рекомендации по дальнейшим исследованиям

Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, Leah Kamin, Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, John M.S. Bartlett, Karen Gelmon, Zeina Nahleh, Jonas Bergh, Bruno Cutuli, Giancarlo Pruneri, Wortia McCaskill-Stevens, Julie Gralow, Gabriel Hortobagyi, Fatima Cardoso

РЕФЕРАТ

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин — редкое заболевание: на его долю приходится менее 1 % диагностируемых в мире случаев РМЖ. Источником большинства сведений о РМЖ у мужчин служат небольшие одноцентровые исследования, поэтому неудивительно, что из-за недостатка данных оптимальная тактика лечения не разработана. В данной статье представлен обзор междисциплинарной конференции, посвященной РМЖ у мужчин; финансовая поддержка была обеспечена National Institutes of Health (NIH) Office of Rare Diseases и National Cancer Institute Divisions of Cancer Epidemiology and Genetics and Cancer Treatment and Diagnosis. С целью всесторонне осветить информацию о данном заболевании в конференции участвовали специалисты в области эпидемиологии, генетики, патоморфологии и молекулярной биологии злокачественных новообразований, клинические онкологи, представители сферы здравоохранения, а также общественных организаций, представляющих интересы пациентов. В представленных докладах основное внимание уделялось как общим чертам, так и различиям между РМЖ у мужчин и женщин. Прогресс в изучении РМЖ у мужчин может быть достигнут лишь за счет объединения усилий исследователей разных стран. В связи с этим Breast International Group и North American Breast Cancer Group разработали совместную международную программу изучения РМЖ у мужчин, предусматривающую обмен эпидемиологическими данными, клинической информацией и образцами опухолевых тканей. Кроме того, эта международная программа позволит оптимизировать планирование будущих исследований, посвященных ключевым вопросам лечения РМЖ у мужчин.

J Clin Oncol 28:2114-2122. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин — редкое заболевание: на его долю приходится менее 1 % диагностируемых в мире случаев РМЖ. Согласно прогнозу на 2009 г., только в США РМЖ должен быть диагностирован у 1910 мужчин.¹ Практически все имеющиеся сведения о РМЖ у мужчин получены в небольших одноцентровых исследованиях, поэтому неудивительно, что из-за недостатка данных оптимальная тактика лечения не разработана. В настоящей статье представлен обзор междисциплинарной конференции, посвященной РМЖ у мужчин, которая состоялась 4 сентября 2008 г. в Бетесде (США) при поддержке National Institutes of Health (система Национальных институтов здоровья США, NIH) Office of Rare Diseases и National Cancer Institute (Национальный институт рака США, NCI) Divisions of Cancer Epidemiology and Genetics and Cancer Treatment and Diagnosis. В конференции участвовали специалисты в области эпидемиологии, генетики, патоморфологии и молекулярной биологии злокачественных новообразований, исследователи в сфере организации здравоохранения, клинические онкологи, а также представители

общественных организаций из стран Северной Америки и нескольких европейских государств. Основными целями этой междисциплинарной конференции были объединение усилий международной (Breast International Group, BIG) и североамериканской (North American Breast Cancer Group, NABCG) групп исследователей РМЖ, налаживание эффективного и плодотворного сотрудничества между ними, создание международного сообщества экспертов по РМЖ у мужчин и разработка программы дальнейших исследований этого заболевания путем выделения ключевых вопросов, решение которых необходимо для достижения прогресса в этой области знаний.

В представленных докладах основное внимание уделялось выделению общих черт и различий между РМЖ у мужчин и женщин. Рассмотрены полученные в разных странах сведения по эпидемиологии, молекулярной биологии и лечению РМЖ у мужчин, а также история клинических исследований этого заболевания. Особое внимание было сосредоточено на вопросе о том, в какой степени тактика лечения РМЖ у женщин применима при аналогичном заболевании у мужчин, и на выделении тех моментов, которые должны быть

University of Washington; Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA; Clinical Investigations Branch, Division of Cancer Diagnosis and Treatment; Biostatistics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics; Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda; Emmes Corporation, Rockville, MD; Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit, MI; Endocrine Cancer Group, Department of Pathology, Edinburgh Cancer Research Centre, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada; Karolinska Institutet and University Hospital, Breast-Sarcoma Section and Clinical Trial Unit, Stockholm, Sweden; Polyclinique de Courclancy, Reims, France; European Institute of Oncology, Milan, Italy; and Jules Bordet Institute & Breast International Group, Brussels, Belgium.

Получено 12 августа 2009 г.;
одобрено 22 декабря 2009 г.;
до выхода из печати опубликовано
22 марта 2010 г. на сайте: www.jco.org.

Написано от лица участников
Междисциплинарной конференции,
посвященной раку молочной железы
у мужчин.

Поддержано the Intramural Research Program of the National Institutes of Health (NIH) и National Cancer Institute (NCI). Средства для NCI Multidisciplinary Male Breast Cancer Scientific Meeting предоставлены Office of Rare Diseases, NIH, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, а также Division of Cancer Treatment and Diagnosis, NCI.

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

По поводу репринтов просьба
обращаться к Larissa A. Korde, MD,
MPH, Division of Medical Oncology, Uni-
versity of Washington, 825 Eastlake Ave,
E. MS G3-630, Seattle, WA 98109;
e-mail: lkorde@u.washington.edu.

© 2010 by American Society of Clinical
Oncology

0732-183X/10/2812-2114/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5729

уточнены путем специальных исследований с участием мужчин. Подчеркивалась необходимость дополнительных ретроспективных исследований различных методов лечения РМЖ у мужчин и их эффективности, биомаркеров этого заболевания, а также формирования хранилища образцов тканей данной опухоли.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю РМЖ у мужчин приходится менее 1 % от общей онкологической заболеваемости мужчин и менее 1 % от общей заболеваемости РМЖ. Согласно данным реестра Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), за период с 1973 по 2005 г. зарегистрировано 5494 случая РМЖ у мужчин и 835 000 — у женщин (Anderson W.F., представлено к публикации). В 11 % случаев РМЖ у мужчин диагностирован на стадии *in situ*. Медиана возраста на момент постановки диагноза среди занесенных в этот реестр мужчин несколько больше, чем среди женщин (67 vs 61 год). Среди мужчин негроидной расы заболеваемость РМЖ несколько превышала таковую среди белых мужчин. По сравнению с женщинами РМЖ у мужчин чаще имеет клинические черты, характерные для поздних стадий (первичная опухоль более 2 см и наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах); так, средний диаметр первичной опухоли у мужчин составлял 2,4 см (ошибка среднего 0,03 см), у женщин — 2,2 см (ошибка среднего 0,003 см). В то же время характерные для поздних стадий биологические параметры опухоли (отсутствие гормональных рецепторов и высокая степень злокачественности) чаще наблюдались у женщин, а не мужчин. Так, не экспрессирующие рецепторы эстрогенов новообразования имели место у 23 % женщин и 7,6 % мужчин с РМЖ соответственно. В период с 1975 по 2000 г. отмечен медленный рост стандартизованной по возрасту заболеваемости РМЖ среди мужчин (приблизительно на 1–4 % в год); с 2000 по 2005 г. этот показатель, судя по всему, не менялся либо несколько снизился.

Графики возрастной заболеваемости позволяют оценить не только динамику заболеваемости за определенный период, но и ее зависимость от возраста пациентов на

момент постановки диагноза. В США в период с 1973 по 2005 г. заболеваемость мужчин РМЖ возрастала пропорционально возрасту (рис. 1). В то же время среди женщин быстрый рост заболеваемости РМЖ с возрастом наблюдается лишь до 50 лет, после чего его темпы замедляются.² Подобный характер возрастного распределения этого показателя среди женщин, часто именуемый «крюком Клеммесе-на» (Clemmesen's hook), связывают с наличием двух пиков заболеваемости РМЖ, первый из которых соответствует его ранней манифестации, а второй — поздней. Среди мужчин двухфазной зависимости заболеваемости РМЖ от возраста не наблюдается, единственный пик этого показателя приходится приблизительно на 75 лет. Несмотря на разницу в абсолютных значениях, характер возрастного распределения заболеваемости мужчин РМЖ во всех странах мира одинаков.

По данным Ассоциации реестров онкологических заболеваний стран Северной Европы (Association of Nordic Cancer Registries database, NORDCAN), в период с 1970 по 2000 г. стандартизованная по возрасту заболеваемость мужчин РМЖ в этих странах была достаточно стабильной и составляла около 0,4 %; с 1990 г. наметилась некоторая тенденция к ее увеличению, однако из-за малого числа случаев это наблюдение следует интерпретировать с осторожностью. Как и ожидалось, РМЖ более распространен среди мужчин пожилого возраста, а среди молодых мужчин это заболевание чрезвычайно редко. Совокупный показатель стандартизованной по возрасту заболеваемости РМЖ среди мужчин всех стран Северной Европы оставался относительно стабильным.³

ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Около 15–20 % мужчин с РМЖ имеют отягощенный семейный анамнез по этому заболеванию либо раку яичников. Предполагается, что наследственная предрасположенность имеет место приблизительно в 10 % случаев РМЖ у мужчин; среди генных мутаций наиболее четкая взаимосвязь с этим заболеванием продемонстрирована для гена *BRCA2*.⁴⁻⁷

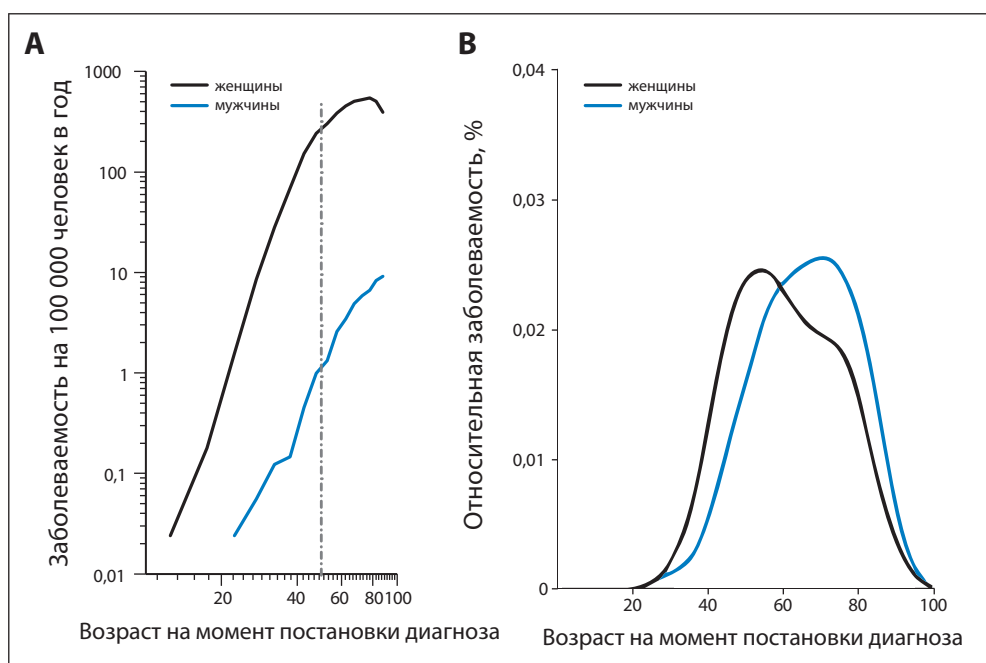


Рис. 1. Сравнительная характеристика заболеваемости РМЖ среди мужчин и женщин в зависимости от возраста на момент постановки диагноза, по данным реестра Surveillance, Epidemiology and End Results за 1973–2005 гг. (А) Возрастная заболеваемость. (Б) Распределение заболеваемости по возрасту на момент постановки диагноза

Кроме того, взаимосвязь с РМЖ у мужчин установлена для мутации *BRCA1*⁸ и предполагается для мутаций *PTEN*, *P53* и *CHEK2*.⁹⁻¹¹ Согласно данным литературы, 3–7,5 % мужчин с РМЖ страдают синдромом Клайнфельтера (XXY).^{12,13}

Риск развития РМЖ в течение всей жизни у мужчин — носителей мутации *BRCA2* оценивается в 5–10 %, в то время как среди населения в целом этот показатель составляет 0,1 %.¹⁴ По сравнению с *BRCA2* мутации *BRCA1* имеют менее тесную связь с рассматриваемым заболеванием.^{8,15,16} Риск РМЖ в течение всей жизни у мужчин — носителей мутации *BRCA1* составляет около 1–5 %.^{8,16,17} В 2002 г. Frank et al. опубликовали содержащиеся в базе данных компании Myriad Genetics результаты наблюдения за более чем 10 000 человек, обследованных на наличие мутаций *BRCA1/2* за 3-летний период.¹⁸ На тот момент эта база данных содержала лишь 76 случаев РМЖ у мужчин, из них мутации выявлены у 21 пациента, причем приблизительно в 1/3 случаев это была мутация гена *BRCA1*.

Мутация 1100delC гена *CHEK2* повышает риск РМЖ как у мужчин, так и у женщин, особенно если она сочетается со случаями РМЖ у родственников.^{19,20} Первоначально предполагали, что мутации *CHEK2* могут обуславливать 1 % случаев РМЖ среди женщин и до 9 % случаев этого заболевания среди мужчин, однако эта предварительная оценка основана на исследованиях, не предусматривавших использование неотобранных групп населения. В некоторых популяциях, в т. ч. среди населения США, мутации *CHEK2* встречаются редко. В недавних исследованиях, посвященных полногеномному картированию локусов РМЖ, выявлен ряд однонуклеотидных замен. Клиническая значимость таких замен для РМЖ у женщин сравнивалась с таковой мутаций *CHEK2*. Хотя относительный риск заболевания у носителей этих мутаций, отличающихся низкой пенетрантностью, невысок, по-видимому, они ответственны за существенную долю случаев как семейного, так и спорадического РМЖ как у мужчин, так и у женщин. Совокупный эффект мутаций различных генов, а также мутаций и факторов внешней среды предстоит выяснить в будущем. Предполагается, что определенные однонуклеотидные замены специфически взаимосвязаны с РМЖ у мужчин, однако из-за малого числа наблюдений статистическая мощность выявления таких взаимосвязей ограничена, вследствие чего вопрос об их клиническом значении на данный момент остается открытым.

Помимо генетических для мужчин четко установлены такие факторы риска РМЖ, как возраст, расовая принадлежность и радиоактивное облучение в анамнезе. Распространенность заболевания среди белых мужчин составляет 1,1 случая на 100 000, в то время как среди мужчин негроидной расы — 1,8 случая на 100 000.²¹ Заболеваемость РМЖ среди мужчин негроидной расы выше таковой среди европеоидов вне зависимости от возраста, в то время как среди негритянок — ниже, чем среди белых женщин, за исключением представительниц средней возрастной категории (моложе 40 лет). Кроме того, по сравнению с белыми мужчинами у представителей негроидной расы РМЖ несколько чаще имеет такие неблагоприятные прогностические характеристики, как поздняя стадия, более крупная опухоль, массивное поражение регионарных лимфоузлов и высокая степень злокачественности. Заболеваемость РМЖ среди выживших после взрыва атомной бомбы составила 1,8 случая на 100 000 мужчин в год.²²

Что касается остальных факторов риска РМЖ у мужчин, они выявлены преимущественно в исследованиях типа «случай—контроль», вследствие чего менее достоверны. Среди них выделяют гормональные факторы, РМЖ в анамнезе и факторы внешней среды.²³ В недавнем метаанализе

отношение шансов развития РМЖ у мужчин, ранее перенесших и не перенесших заболевание молочной железы, составило 2,7.²³ Есть сообщения о повышенном риске РМЖ у мужчин с гинекомастией, однако остается неясным, представляет это состояние самостоятельный фактор риска либо существуют общие факторы риска, предрасполагающие и к гинекомастии, и к РМЖ. Допускается, что сопутствующим фактором риска рассматриваемого заболевания может служить воздействие электромагнитных полей, однако данные в пользу этого предположения недостаточно убедительны.^{23,24}

Кроме того, исследования типа «случай—контроль» и когортные исследования указывают на наличие взаимосвязи между РМЖ у мужчин и повышенным уровнем эстрадиола. Таким образом, сопутствующими факторами риска этого заболевания могут быть цирроз печени, ожирение и поступление эстрогенов извне, поскольку они повышают уровень циркулирующих эстрогенов.^{23,25,26} Также не исключено наличие взаимосвязи между риском РМЖ и дисфункцией яичек, которая может приводить к снижению уровня тестостерона и нарушению физиологического баланса между андрогенами и эстрогенами.

Значимость отягощенного по РМЖ семейного анамнеза в качестве фактора риска этого новообразования у мужчин подтверждена в недавно опубликованном исследовании NIH American Association of Retired Persons Diet and Health Study Cohort.²⁷ Кроме того, результаты этого исследования указывают на наличие взаимосвязи между РМЖ и ожирением, а также наличием в анамнезе остеопорозных переломов. Исследование позволило оценить заболеваемость РМЖ среди 324 000 участвовавших в нем мужчин. За период с 1995 по 2003 г. данное заболевание выявлено у 121 мужчины, у 9 из них — РМЖ *in situ*, у 107 — инвазивный РМЖ (у 5 пациентов данные о стадии заболевания отсутствуют). Исследование подтвердило, что важным фактором риска рассматриваемого заболевания служит отягощенный по РМЖ семейный анамнез. Значимость этого фактора у мужчин, у которых РМЖ имел место только у сестры, больше, чем в тех случаях, когда это заболевание перенесла только мать; небольшое число пациентов, у которых РМЖ перенесла как мать, так и сестра, имели 10-кратно повышенный риск этого заболевания. В данном исследовании еще одним значимым фактором риска РМЖ у мужчин было ожирение. Мужчины с индексом массы тела 30 и выше имели на 80 % больший риск этого заболевания, чем пациенты с индексом массы тела менее 25. С другой стороны, наблюдали снижение риска РМЖ (хотя и статистически незначимое) у физически активных мужчин, особенно подростков. Также оценена прогностическая значимость потребления алкоголя и курения; оба этих фактора несколько повышали риск РМЖ у мужчин, однако эта взаимосвязь не имела дозозависимого характера, возможно, из-за малого числа наблюдений. Помимо этого авторами выявлена интересная статистически значимая взаимосвязь между риском РМЖ у мужчин и перенесенными ими в возрасте более 45 лет переломами костей; связанный с этим фактором относительный риск заболевания составил 2,20.

Мужчинам с РМЖ показано медико-генетическое консультирование и обследование, а также тщательный сбор семейного анамнеза. Согласно последнему руководству National Comprehensive Cancer Network, мужчинам — носителям мутаций *BRCA1/2* следует рекомендовать самообследование молочных желез и обучать их технике этой процедуры; кроме того, они должны проходить клиническое исследование молочных желез дважды в год. Также следует рассмотреть возможность ежегодного маммографического

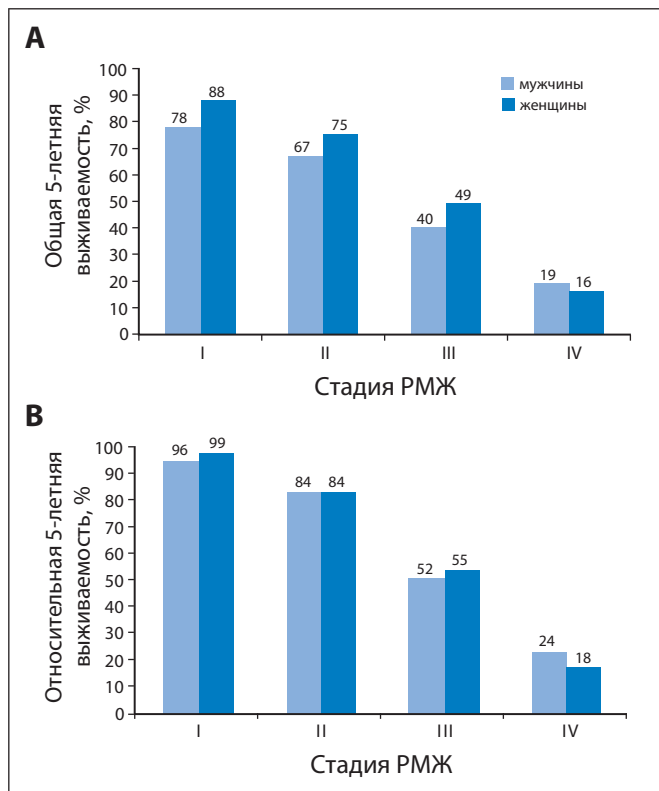


Рис. 2. Общая (А) и относительная (В) выживаемость мужчин и женщин с РМЖ, по данным реестра Surveillance, Epidemiology and End Results за 1973–2005 гг. ($n = 2537$)

обследования мужчин с гинекомастией и повышенной плотностью железистой ткани молочной железы на скрининговой маммограмме. Кроме того, рекомендуется следовать общим руководствам по скринингу рака простаты; в настоящее время проводится проспективное исследование, посвященное оценке целесообразности скрининга этого заболевания у носителей мутаций *BRCA1/2*.²⁸

Факторы риска РМЖ у мужчин должны быть уточнены в дальнейших более масштабных исследованиях. Также необходимы дополнительные исследования, посвященные изучению прогностической значимости различных биомаркеров (особенно уровня эндогенных гормонов), их взаимосвязи с остальными установленными факторами риска, такими как ожирение, физическая активность и наличие в анамнезе переломов костей. Ожидается, что продолжающиеся в настоящее время исследования по полногеномному картированию локусов РМЖ позволят получить дополнительную информацию о генетической основе РМЖ у мужчин.

ПРОГНОЗ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

За период с 1975 по 2005 г. смертность мужчин от РМЖ в целом снизилась. Исследования, посвященные изучению выживаемости мужчин с РМЖ, значительно уступают по своему масштабу соответствующим популяционным исследованиям с участием женщин. В большинстве исследований оценивалась только общая выживаемость мужчин с данной патологией, однако в нескольких более поздних работах внимание также уделялось безрецидивной выживаемости. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость мужчин с РМЖ составляет от 36 до 66%.^{29–38} По-видимому, такой широкий разброс значений этого показателя связан с неоднородностью состава участников отдельных исследований в отношении стадии заболевания и сроков его выявления, а также с использованием различных руководств по его лечению (рассматриваемые исследования выполнены за пе-

риод с 1930 по 2000 г.). В целом у мужчин РМЖ диагностируется на более поздних стадиях, чем у женщин, особенно в тех регионах, где практикуется регулярное маммографическое обследование женщин.

Среди публикаций, посвященных оценке выживаемости мужчин с РМЖ, самая многочисленная серия случаев описана на основании сведений National Cancer Database³⁹ и включала 4755 мужчин, у которых заболевание выявлено в период с 1985 по 1994 г. По данным этого исследования, наблюдаемая выживаемость была наилучшей среди мужчин с раком *in situ* (общая выживаемость — 82 %, безрецидивная — 97 %) и прогрессивно ухудшалась с увеличением стадии заболевания. У включенных в исследование мужчин РМЖ был диагностирован на стадиях I, II, III и IV в 36,9, 41,9, 9,6 и 4,5 % случаев соответственно. В 7,1 % случаев заболевание выявлено на стадии *in situ*. Прогнозируемая выживаемость, рассчитанная с учетом возраста и ожидаемой продолжительности жизни пациентов, оказалась выше наблюдаемой. Вероятно, это связано с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний среди мужчин с РМЖ, поскольку в целом они принадлежат к старшей возрастной категории. По данным нескольких исследований, приблизительно в 40 % случаев причина смерти мужчин с РМЖ не связана с этим заболеванием. Первичные сведения базы данных SEER⁴⁰ указывают на то, что выживаемость мужчин с РМЖ I–III стадии ниже соответствующего показателя у женщин. Однако показатели относительной выживаемости мужчин и женщин, рассчитанные с учетом более позднего возраста на момент постановки диагноза и меньшей ожидаемой продолжительности жизни мужчин, практически одинаковы (рис. 2).

Сведения из базы данных NORDCAN указывают на наличие тенденции к снижению стандартизованной по возрасту смертности от РМЖ как среди мужчин, так и женщин. Если рассматривать смертность мужчин от РМЖ в отдельных странах Северной Европы, самое высокое значение этого показателя зарегистрировано в Дании, за ней в порядке убывания смертности следуют Норвегия, Швеция и Финляндия. В Швеции в первые 5 лет заболевания мужчины и женщины с РМЖ имеют сопоставимые показатели опухолеспецифической выживаемости, в то время как позднее 5 лет с момента постановки диагноза опухолеспецифическая выживаемость женщин статистически значимо превышает таковую у мужчин. Это наблюдение, однако, следует интерпретировать с осторожностью, учитывая малое число случаев РМЖ среди мужчин (777 по сравнению с приблизительно 130 000 случаями у женщин). Совокупные статистические данные стран Северной Европы указывают на наличие небольшой тенденции к снижению смертности мужчин с РМЖ.³

По-видимому, раса служит одним из прогностических факторов исхода РМЖ у мужчин, особенно метастатического.⁴¹ Остальные прогностические факторы исхода заболевания у мужчин не отличаются от таковых у женщин. Согласно результатам анализа, выполненного Giordano et al.⁴⁰ в 2004 г. на основании содержащихся в базе данных SEER сведений о приблизительно 2500 случаях РМЖ у мужчин, к важным факторам, определяющим прогноз заболевания, относятся возраст, размер опухоли, стадия заболевания и наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Корреляция между прогнозом заболевания и опухолевой экспрессией гормональных рецепторов в этом исследовании не была выявлена, однако следует учесть, что из-за отсутствия в базе данных SEER сведений относительно наличия гормональных рецепторов в опухолях в ранний хронологический период по этому фактору стратифицированы лишь 5-летние

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии гормональных рецепторов клетками рака молочной железы у мужчин и женщин, по данным литературы

Тип рецептора	Мужчины с РМЖ			Женщины с РМЖ			Отношение мужчин и женщин	Среднее число обследованных мужчин с РМЖ
	Всего пациентов	РМЖ, экспрессирующий рецепторы		Всего пациенток	РМЖ, экспрессирующий рецепторы			
		абс.	%		абс.	%		
РЭ	1548	1269	82	3755	2597	69	1,19	34
РП	1287	968	75	2049	1141	56	1,35	35
HER2	741	250	34	3755	942	25	1,34	39

показатели выживаемости. Данные об экспрессии РМЖ у мужчин рецепторов 2-го типа человеческого эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) весьма ограничены, вследствие чего трудно прийти к какому-либо заключению относительно влияния этого фактора на прогноз заболевания.

У мужчин с РМЖ повышен риск второй злокачественной опухоли. Анализ базы данных SEER, содержащей 4873 случая РМЖ у мужчин, которые диагностированы за период с 1973 по 2003 г., показал, что частота возникновения второй злокачественной опухоли среди пациентов этой категории составляет 1,9 %.⁴² При этом в 21 % случаев второе злокачественное новообразование локализовалось вне молочной железы, чаще всего поражалась простата, ободочная кишка и мочеполовая система.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

Диагноз РМЖ у мужчин, как правило, устанавливается на основании результатов пункции либо пункционной биопсии. В исследовании, обобщившем 19-летний опыт пункции опухоли молочной железы у мужчин,⁴³ установлено, что эта процедура позволяет получить достаточный объем материала более чем в 2/3 случаев. Характерной локализацией опухолей молочной железы у мужчин была область околососкового кружка. Опухоль обычно определялась при пальпации, а также при маммографии и/или УЗИ. Микрокальцификаты на маммограммах у мужчин с РМЖ наблюдаются реже, чем у женщин.

По данным недавнего обзора данных о РМЖ,⁴⁴ у мужчин превалирует такой гистологический тип, как инвазивный протоковый рак (85–95 %), следующее место по распространенности занимает протоковый рак *in situ* (5–10 %). Инвазивный папиллярный рак у мужчин встречается чаще, чем у женщин: на долю этого гистологического типа приходится около 2–4 % случаев РМЖ у мужчин и всего 1 % у женщин.

Данные о молекулярных подтипах РМЖ у мужчин на сегодня практически отсутствуют, единственным источником информации о молекулярной биологии этого новообразования служит несколько небольших, как правило одноцентровых, исследований, предусматривающих иммуногистохимический анализ опухолевой ткани. В доступной литературе опубликовано около 60 подобных работ с различным числом участников (в наиболее крупных из них — приблизительно 200), которые выполнены за период, превышающий два десятилетия. В большинстве своем это небольшие (в среднем с участием 34–39 пациентов) одноцентровые исследования. Безусловно, следует соблюдать крайнюю осторожность, сопоставляя результаты этих разнородных работ, в которых использовали различные методики определения опухолевых маркеров, таких как рецепторы эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и HER2, а также неодинаковые критерии положительного и отрицательного результатов. Тем не ме-

нее эти данные охватывают результаты обследования более 1500 пациентов и могут служить ориентиром для выделения приоритетных направлений дальнейших исследований. В целом по экспрессии стандартных опухолевых маркеров РМЖ у мужчин, по-видимому, мало отличается от соответствующего новообразования у женщин. Обзор доступных литературных данных об экспрессии гормональных рецепторов РМЖ у мужчин^{31,45-48} в сравнении с полученным в тот же период времени в крупном исследовании III фазы большим репрезентативным массивом соответствующих данных относительно РМЖ у женщин представлен в табл. 1.⁴⁹ У мужчин с РМЖ опухолевые гормональные рецепторы (РЭ и РП) определялись чаще, чем у женщин, что согласуется с данными упоминавшегося выше реестра SEER. С другой стороны, HER2-позитивный РМЖ также, по-видимому, более распространен среди мужчин, чем среди женщин, однако реестр SEER содержит противоположные сведения. Эти наблюдения могут указывать на реально существующие различия в молекулярной биологии РМЖ у мужчин и женщин либо вытекать из методологических недостатков анализа объединенных результатов разнородных исследований. Доступные на настоящий момент сведения позволяют предположить, что РМЖ у мужчин весьма сходен с соответствующим новообразованием у женщин в постменопаузе, однако для подтверждения этой гипотезы требуются более надежные данные. Одно из ключевых условий оптимизации тактики лечения РМЖ у мужчин заключается в четком понимании молекулярной биологии этого заболевания, основанном на тщательном анализе результатов обследования большого количества пациентов.

Противоречивость результатов отдельных исследований продемонстрирована на примере описания крупной серии случаев РМЖ у американцев,⁴⁶ согласно которому частота опухолевой экспрессии гормональных рецепторов у мужчин сопоставима с таковой у женщин (РЭ — 81 %, РП — 74 %), и сведений Европейского института онкологии (European Institute of Oncology, IEO),⁴⁵ согласно которым при РМЖ у мужчин частота экспрессии РЭ составляет 100 %, а РП — 96 %.

Сведения относительно экспрессии HER2 клетками РМЖ у мужчин также противоречивы. Bloom et al.⁵⁰ сообщают, что по данным иммуногистохимического анализа гиперэкспрессия HER2 определена лишь в 1 (1,7 %) из 58 случаев, а амплификация гена *HER2* по данным флуоресцентной гибридизации *in situ* во всех случаях отсутствовала. По сведениям IEO, частота экспрессии HER2 РМЖ у мужчин составляет 15 %.⁴⁵

Данные относительно других представляющих интерес биомаркеров РМЖ еще более вариабельны и неоднозначны. До настоящего времени исследователи зачастую регистрировали лишь наличие либо отсутствие тех или иных опухолевых маркеров без количественного определения уровня или выраженности их экспрессии. Известно, что РМЖ у мужчин экспрессирует белок p53, однако доля опухолей, экспресси-

рующих данный белок, разными авторами оценивается от 3,7 до 20,8 %.^{47,48,51} Экспрессию цитокератинов (СК) изучали в одном небольшом исследовании, предусматривавшем анализ образцов опухолевых тканей у 32 мужчин с РМЖ на наличие СК5/6, СК14 и СК17 (соответствующих базальному подтипу заболевания), СК18 и СК19 (соответствующих люминальному подтипу заболевания), а также РЭ и РП.⁵² У 4 пациентов комплекс экспрессируемых СК соответствовал базальному подтипу РМЖ, у остальных 28 — люминальному подтипу. Представляет интерес тот факт, что в 1 случае наблюдали высокий уровень экспрессии как СК, соответствующих базальному подтипу заболевания, так и РЭ. Результаты этого исследования указывают на то, что у мужчин, так же как и у женщин, выделены люминальный и базальный подтипы РМЖ в зависимости от комплекса экспрессируемых СК.

В 2009 г. на 45-й ежегодной встрече Американского общества по клинической онкологии Shak et al.⁵³ доложили о своем исследовании, посвященном количественному сравнению экспрессии онкогенов в ткани РМЖ мужчин и женщин, отобранных с целью оценить риск рецидивирования РМЖ с помощью системы OncotypeDX (Genomic Health, США). Авторами обследовано 347 мужчин и 82 434 женщины с РМЖ. При этом подгруппы мужчин и женщин оказались сопоставимыми между собой по показателю риска рецидива заболевания: доля лиц с низким, умеренным и высоким риском рецидива РМЖ составила 53,6, 35,2 и 11,2 % среди мужчин и 53,4, 36,2 и 10,3 % среди женщин соответственно. Заслуживает упоминания тот факт, что количественный уровень экспрессии РЭ в опухоли у женщин с возрастом увеличивался, в то время как у мужчин этот показатель практически не менялся.⁵³ В целом имеющиеся на данный момент сведения о молекулярной биологии РМЖ у мужчин и женщин указывают на то, что эти новообразования имеют больше сходных черт, чем различий, однако молекулярно-биологические характеристики этого заболевания у мужчин требуют дальнейшего изучения.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее распространенное хирургическое вмешательство при РМЖ у мужчин — модифицированная радикальная мастэктомия. Согласно опубликованным описаниям серий случаев РМЖ у мужчин, эту операцию выполняют приблизительно в 70 % случаев, далее по частоте применения следуют радикальная мастэктомия (8–30 %), тотальная мастэктомия (5–14 %) и лампэктомия в сочетании с лучевой терапией либо без нее (1–13 %).⁵⁴ Однако следует учесть, что в этих сериях случаев 20–25 % опухолей относились к T4, что могло повлиять на выбор тактики хирургического лечения. В более поздних сериях случаев стали шире использовать радикальную мастэктомию, что объясняется как изменением стандартов медицинской помощи, так и диагностикой заболевания на более поздних стадиях. Активное применение радикальной мастэктомии продиктовано и особенностями анатомии молочной железы у мужчин.

Наиболее значимый фактор риска как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов — поражение подмышечных лимфоузлов, которое имеет место почти у 50 % мужчин с РМЖ.^{30–32,40,41,55,56} При наличии регионарных метастазов приблизительно в 40 % случаев число пораженных лимфоузлов превышает 3.^{30,31,40,54} В многочисленных описаниях небольших серий случаев РМЖ проанализирована диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфоузла, и судя по всему, эта методика достаточно обоснована и точна.

Эффективность биопсии сторожевого лимфоузла при РМЖ у мужчин оценена в ИЕО путем обследования 32 пациентов без клинических признаков поражения регионарных лимфоузлов (стадия cN0), которым выполнена тотальная мастэктомия с иссечением как сторожевых, так и несторожевых подмышечных лимфоузлов.⁵⁷ Сторожевые лимфоузлы выявляли методом лимфосцинтиграфии с введением коллоидных частиц человеческого сывороточного альбумина, меченного ^{99m}Tc. Состояние сторожевого лимфоузла оценивали интраоперационно путем исследования срезов замороженного материала, выполненных с интервалом 50 мкм. Лимфосцинтиграфия позволила успешно выявить все сторожевые лимфоузлы, их среднее количество у 1 пациента составило 1,5 (диапазон от 1 до 3). Метастатическое поражение сторожевых лимфоузлов установлено у 6 (18,75 %) пациентов: у 4 из них — макростазы, у 2 — микрометастазы. У 4 из этих 6 пациентов метастазы выявлены только в сторожевых лимфоузлах, у остальных 2 пациентов — и в других подмышечных лимфоузлах. Недавно опубликован обзор опыта применения биопсии сторожевого лимфоузла при РМЖ у мужчин в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.⁵⁸ Биопсия сторожевого лимфоузла успешно выполнена у 76 из 78 мужчин, таким образом, частота неудовлетворительных результатов при применении данной методики (3 %) совпадает с таковой среди обследованных в тот же период женщин с РМЖ. Метастатическое поражение сторожевого лимфоузла установлено у 49 % мужчин с РМЖ, в то время как среди женщин с этой патологией — лишь в 31 % случаев. За период наблюдения, медиана которого составляла 28 мес., рецидивов опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов зарегистрировано не было. Эти данные согласуются с результатами других менее крупных исследований и в совокупности указывают на то, что биопсия сторожевого лимфоузла при РМЖ у мужчин — надежный метод выявления регионарных метастазов, который позволяет избежать необоснованного иссечения подмышечных лимфоузлов у значительной части пациентов (в 35 % случаев, согласно данным ИЕО).

Изучению эффективности лучевой терапии после мастэктомии, выполненной по поводу РМЖ у мужчин, посвящено всего несколько исследований, представлявших собой небольшие ретроспективные анализы данных. В этих исследованиях лучевую терапию получало от 3 до 100 % пациентов, при этом частота местных рецидивов РМЖ варьировала от 3 до 29 %.⁵⁹ Согласно результатам недавно опубликованного обзора, при оценке показаний к лучевой терапии у перенесших мастэктомию мужчин с РМЖ необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению этого заболевания у женщин, учитывая при этом, что поражение подмышечных лимфоузлов считается надежным прогностическим фактором местного рецидивирования опухоли.⁵⁴ Дополнительными показаниями к локорегионарной лучевой терапии следует считать расположение опухоли за околососковым кружком и ее распространение на подлежащие мышцы.

Основным направлением системного лечения РМЖ у мужчин, экспрессирующего рецепторы гормонов, остается гормональная терапия. Наиболее широко изучено применение с этой целью тамоксифена. Кроме него используются агонисты LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone — гонадотропин-рилизинг гормон), орхиэктомия, эстрогены и прогестины. Описаны клинические случаи применения при РМЖ у мужчин ингибиторов ароматазы в сочетании с агонистами LHRH либо без них, однако эффективность такого терапевтического подхода не подтверждена.

Согласно недавно опубликованному описанию серии из 489 случаев РМЖ у мужчин, зарегистрированных во Фран-

ции за период с 1990 по 2005 г., гормональную терапию получало 72 % пациентов; в большинстве случаев (85 %) им был назначен тамоксифен.⁶⁰ Обзор используемых в США методов лечения РМЖ у мужчин на основании базы данных SEER за период с 2003 по 2004 г. будет опубликован в ближайшее время. Описание серии из 135 случаев этого заболевания у мужчин, наблюдавшихся в M.D. Anderson Cancer Center при Техасском университете при медиане наблюдения 14 лет, свидетельствует о том, что гормональная терапия позволяет достичь отчетливого снижения частоты рецидивов и увеличения общей выживаемости.⁶¹ Большинство участников этого исследования (92 %) получали тамоксифен, в остальных случаях применялся агонист LHRH либо мегестрола ацетат. Благоприятный результат применения тамоксифена при РМЖ у мужчин подтвержден и в других исследованиях.^{32,34,62}

Проведение адъювантной химиотерапии у мужчин с РМЖ сопряжено с такими факторами, как молодой возраст, высокая степень злокачественности опухоли и наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах. В уже упоминавшейся серии случаев, зарегистрированных во Франции, монохимиотерапию получало 6 % больных, химиотерапию в сочетании с гормональной терапией — 28 %.⁶⁰ В качестве химиотерапии в 73 % случаев использовали комбинации с включением антрациклинов. Согласно сообщению M.D. Anderson Cancer Center, монохимиотерапию получало 25 % наблюдавшихся в этом центре пациентов, химиотерапию в сочетании с гормональной терапией — 37 %.⁶¹ Химиотерапия статистически незначимо снизила риск смерти (отношение рисков 0,78). В другом исследовании, посвященном изучению 20-летней выживаемости мужчин с РМЖ после химиотерапии циклофосфамидом, фторурацилом и метотрексатом, данный режим лечения давал благоприятные результаты при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы.⁶³ В целом благоприятный эффект химиотерапии наиболее выражен при нечувствительном к гормональной терапии РМЖ у молодых лиц с высоким риском рецидивирования заболевания, вследствие чего выявление пользы от химиотерапии у мужчин, у которых РМЖ в большинстве случаев экспрессирует РЭ, развивается в старшем возрасте и сопровождается множественными сопутствующими заболеваниями, сопряжено с определенными трудностями.

Также выполнено 1 исследование, посвященное изучению зависимости исхода РМЖ у мужчин от социально-демографических факторов и режима лечения.⁴¹ В нем проанализировано 510 зарегистрированных в реестре SEER за период с 1992 по 2002 г. случаев РМЖ у мужчин старше 65 лет (456 — европеоидной расы, 34 — негроидной), застрахованных в системе Medicare согласно плану А или В. К врачу-онкологу направлено $\frac{2}{3}$ участников этого исследования, из них приблизительно 25 % получали адъювантную химиотерапию. Наиболее значимыми факторами, определяющими назначение химиотерапии, были более молодой возраст и стадия заболевания. Экспрессия в опухоли гормональных рецепторов и наличие сопутствующих заболеваний снижали вероятность назначения химиотерапии. Также следует отметить, что мужчины негроидной расы имели приблизительно на 50 % более низкую вероятность направления к онкологу и назначения химиотерапии, хотя эта тенденция и статистически незначима. На момент завершения периода наблюдения, медиана которого составила 5 лет, умерло около 50 % участников исследования, смертность представитель негроидной расы за период наблюдения была несколько выше, чем среди белых мужчин. Лишь 25 % летальных исходов у белых мужчин были связаны с РМЖ, в то время как среди представителей негроидной расы этот показатель со-

ставлял около 60 %. По результатам многофакторного анализа, учитывавшего влияние социально-демографических факторов, известных прогностических факторов исхода заболевания и режима лечения, представители негроидной расы имели приблизительно в 3 раза больший риск смерти от связанных с РМЖ причин, чем белые мужчины. Однако, учитывая тот факт, что в исследовании участвовало всего 34 мужчины негроидной расы, эти данные следует интерпретировать с осторожностью.

До настоящего времени в США выполнено всего одно проспективное клиническое исследование РМЖ у мужчин, предпринятое Southwest Oncology Group. Его авторы выдвинули гипотезу, согласно которой эффективность монотерапии ингибиторами ароматазы при РМЖ у женщин несопоставима с таковой у мужчин. Планировалось, что в этом несравнительном исследовании II фазы примет участие 56 пациентов с метастатическим либо рецидивирующим РМЖ, экспрессирующим РЭ. Исследование предусматривало назначение анастрозола (ежедневно) в сочетании с гозерелином 1 раз в месяц. Основным анализируемым показателем была выживаемость без прогрессирования. Также планировали изучить динамику сывороточного уровня различных гормонов и влияние генетических факторов на метаболизм анастрозола у мужчин. Исследование прекращено менее чем через 2 года от его начала, т. к. не удалось набрать требуемое число пациентов. Причиной послужили трудности главным образом организационного характера — нежелание исследовательских баз нести административные расходы, принимая участие в исследовании такого редкого заболевания (в исследование вступило всего 26 исследовательских баз Southwest Oncology Group).

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТНОЙ ГРУППЫ

Члены экспертной группы пришли к заключению, что, судя по имеющимся эпидемиологическим и гистологическим сведениям, РМЖ у мужчин сходен с экспрессирующим гормональные рецепторы РМЖ у женщин в постменопаузе. Тем не менее, учитывая недостаточность данных, редкость заболевания и особенности гормонального фона, РМЖ у мужчин следует рассматривать и лечить как отдельное заболевание. По-видимому, существуют расовые и этнические различия в распространенности РМЖ у мужчин и выживаемости данной категории пациентов, однако эти наблюдения требуют дальнейшего подтверждения. Участники конференции заключили, что ввиду редкости заболевания прогресса в его изучении можно достичь лишь при условии объединения усилий ученых разных стран. Обсуждены два крупных совместных проекта, инициатором первого из которых выступили США, а второго — BIG и European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация поддержки исследований в сфере лечения злокачественных новообразований). NCI и NIH Office of Rare Diseases планируют провести конференцию, посвященную эпидемиологии РМЖ у мужчин. Это позволит исследователям крупных когорт мужчин с РМЖ, располагающим банками образцов крови и результатами изучения опухолевых биомаркеров, обменяться опытом и объединить усилия по дальнейшему поиску факторов риска РМЖ у мужчин, в частности изучению значимости таких биомаркеров, как уровень эндогенных гормонов.

Вторым запланированным совместным исследовательским проектом стала международная программа исследования РМЖ у мужчин (International Male Breast Cancer Program), координируемая European Organisation for Research and Treatment of Cancer при участии научных се-

тей BIG и NABCG. Данная программа состоит из трех частей. Основная цель первой, ретроспективно-аналитической части этой программы заключается в метаанализе клинических данных и централизованном гистологическом исследовании опухолевых тканей у мужчин с РМЖ, диагностированным в участвующих в проекте лечебных учреждениях за последние 20 лет. Это позволит преодолеть многие трудности в сопоставлении результатов отдельных исследований, проистекающие из-за неоднородности используемых методик определения опухолевых биомаркеров и критериев интерпретации результатов анализа. Предполагается исследовать залитые парафином образцы опухолевых тканей на количественный уровень экспрессии РЭ и РП, наличие рецепторов HER2, Ki67, рецепторов андрогенов, циклина D1, p21, p27 и на внутриопухолевую активность ароматазы и содержание сурвивина. Также запланирован анализ замороженных образцов опухолевых тканей методами генного профилирования, направленный на определение наличия и оценку относительной распространенности различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ (базального, люминального и HER2-позитивного), а также диагностическую значимость различных видов генного профилирования, таких как определение экспрессии 70 генов, профилирование экспрессии «раневых» (wound signature) и «стромальных» генов (stromal signature).

Вторая, проспективно-исследовательская часть международной программы исследования РМЖ у мужчин предполагает создание проспективного международного реестра всех пациентов с данной патологией, выявленной в участвующих в программе лечебных учреждениях за 2-летний период. При этом на начальном этапе будет использоваться виртуальный банк опухолевых образцов (их электронных гистологических изображений) до тех пор, пока не будет обеспечено финансирование централизованного анализа биологического материала (залитых парафином и замороженных образцов опухолевых тканей, образцов крови и сыворотки). Кроме того, с помощью системы удаленного сбора данных будут регистрироваться демографическая характеристика пациентов, наличие у них факторов риска РМЖ, применяемое лечение и исход заболевания.

Данные, полученные в ходе выполнения этих первых двух частей международной программы исследования РМЖ у мужчин, позволят оценить осуществимость рандомизированных клинических исследований, планируемых в рамках третьей части этой программы. Учитывая тот факт, что несколько предпринимавшихся ранее подобных исследований потерпело неудачу из-за невозможности набрать необходимое количество пациентов, для обеспечения успеха будущих испытаний необходимо объединение усилий исследователей разных стран.

На данный момент свое желание участвовать в ретроспективно-аналитической части международной программы выразило более 19 исследовательских групп, что даст возможность проанализировать около 1700 случаев РМЖ у мужчин. Ожидается, что для централизованного исследования будут предоставлены залитые парафином образцы опухолевых тканей 75–80 % этих пациентов и замороженные образцы тканей 25–30 % из них. Что касается проспективно-исследовательской части программы, свою заинтересованность в участии в ней подтвердило более 16 исследовательских групп, что позволит пополнять реестр пациентов приблизительно на 100 человек в год.

Серьезную проблему представляет поиск источников финансирования этих чисто теоретических, не имеющих отношения к разработке лекарственных средств исследований. На сегодняшний день на реализацию ретроспективно-

аналитической части программы предоставлен грант от Breast Cancer Research Foundation, а на формирование проспективного реестра пациентов — грант от European Breast Cancer Conference. Поиск недостающих средств финансирования этого крупного совместного академического проекта по исследованию РМЖ у мужчин продолжается.

Члены экспертной группы отметили, что необходимое условие оптимизации тактики лечения РМЖ у мужчин заключается в уточнении молекулярной биологии этого заболевания, на что и направлены проекты, подобные описанным выше. Поскольку большинство сведений относительно эффективности лечения рассматриваемого заболевания получено в небольших ретроспективных одноцентровых исследованиях, при выборе метода лечения обычно руководствуются сведениями о РМЖ у женщин. Стандарт медицинской помощи мужчинам с РМЖ предусматривает выполнение модифицированной радикальной мастэктомии, при гормоночувствительных опухолях — с последующим назначением тамоксифена; исследуются и другие схемы лечения. Легко выполнимым и точным методом оценки показаний к регионарной лимфаденэктомии при малом размере опухоли и отсутствии клинических признаков поражения подмышечных лимфоузлов, по-видимому, служит биопсия сторожевого лимфоузла. Химиотерапия, судя по всему, оказывает благоприятное действие при нечувствительном к гормонотерапии РМЖ, опухолях большого размера и/или при наличии регионарных метастазов.

Анализ сложившейся клинической практики показал, что при гормоночувствительном РМЖ у мужчин широко используются ингибиторы ароматазы, несмотря на недостаток достоверных данных об их эффективности. Применение ингибиторов ароматазы вступает в противоречие с гипотезой, согласно которой у мужчин эти препараты увеличивают уровень циркулирующего тестостерона, а следовательно, и количество андрогенов, которые могут превращаться в эстрогены.⁶⁴ За исключением описаний отдельных случаев, никаких клинических исследований эффективности препаратов этого класса при РМЖ у мужчин не выполнялось. Данные молекулярно-биологических исследований указывают на то, что у мужчин назначение ингибиторов ароматазы должно сопровождаться хирургической либо медикаментозной кастрацией.^{64,65} Членами экспертной группы достигнут консенсус, согласно которому, несмотря на целесообразность дальнейших исследований по применению ингибиторов ароматазы, до получения дополнительных сведений относительно их эффективности использование этих препаратов у мужчин должно быть ограничено условиями клинических испытаний, а стандартом адъювантной терапии гормоночувствительного РМЖ у мужчин должен оставаться тамоксифен. В связи с этим несколькими членами экспертного комитета будет выполнено небольшое совместное исследование фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов ароматазы у мужчин. Препараты этого класса могут назначаться мужчинам с резистентным к тамоксифену метастатическим РМЖ, однако только в сочетании с хирургической либо медикаментозной (агонистами LHRH) кастрацией.

По мнению членов экспертного комитета, большую пользу принесла бы разработка руководства по лечению РМЖ у мужчин. Насколько известно авторам, единственное такое руководство опубликовано Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie, причем большинство из содержащихся в нем рекомендаций базируется на данных отчетов о небольших сериях случаев данного заболевания и экспертном мнении. Экспертным советом подчеркнуто, что РМЖ у мужчин должен рассматриваться как отдельное редкое за-

болевание, а не аналог РМЖ у женщин в постменопаузе. При лечении РМЖ у мужчин следует руководствоваться результатами соответствующих исследований с участием мужчин. Кроме того, по мнению экспертного комитета, полезным для информирования врачей относительно современных методов лечения РМЖ у мужчин будет проведение образовательного семинара в рамках одной из крупных конференций, посвященных этому заболеванию.

На конференции обсуждался ряд вопросов относительно планирования дальнейших клинических исследований РМЖ у мужчин. Во-первых, отмечено, что для планирования клинических исследований необходимо располагать большей информацией относительно этиологии заболевания. Во-вторых, учитывая сложности с набором достаточного количества участников, с которыми сталкивались предыдущие исследователи, успех подобных работ в будущем может быть обеспечен только масштабным международным проектом со сформированной материально-технической базой, для чего исследовательскими сетями BIG и NABCG и разработана описанная выше международная программа исследования РМЖ у мужчин. Кроме того, немаловажен уровень осведомленности онкологов относительно этой программы. Его можно повысить путем проведения образовательных семинаров в рамках международных конференций, посвященных этому заболеванию; помимо этого может оказаться полезным информирование общественных организаций о доступных клинических исследованиях.

Также обсуждался ряд спорных вопросов относительно дизайна планируемых клинических исследований. Поскольку в большинстве случаев РМЖ у мужчин относится к гормоночувствительному, наиболее целесообразным представляется в первую очередь изучить методы гормональной терапии данного заболевания. Например, могло бы быть выполнено исследование по применению тамоксифена и ингибитора ароматазы, целью которого было бы скорее сравнить профиль их безопасности, чем эффективности. Это позволило бы ограничиться меньшим числом пациентов и получить важную информацию относительно побочных эффектов тамоксифена у мужчин (имеющиеся на данный момент сведения весьма ограничены), а также предварительные данные о безопасности ингибиторов ароматазы. Также предложено создать всесторонний протокол изучения редких заболеваний, который мог бы быть внедрен во многих медицинских учреждениях, что облегчило бы сбор сведений о таких редких вариантах РМЖ, как РМЖ у мужчин, диффузные формы РМЖ, РМЖ у беременных и РМЖ, развившийся после лечения лимфомы Ходжкина. Альтернативная стратегия заключается во включении отдельных групп мужчин в крупные клинические исследования РМЖ с участием женщин, что позволило бы использовать эти наблюдения в метаанализах данных относительно РМЖ у мужчин.

Выводы

Экспертная группа заключила, что исследователям еще предстоит заполнить многие пробелы в наших знаниях о РМЖ у мужчин. Не вызывает сомнений, что, как и в случае других редких заболеваний, ключевое условие успеха — это объединение данных из большого числа различных источников. Прогресс в изучении РМЖ у мужчин

может быть достигнут лишь путем объединения усилий исследователей разных стран. Описанные проекты по объединению эпидемиологических и клинических данных об этом заболевании, а также централизованному исследованию образцов опухолевых тканей позволят получить дополнительные сведения об этиологии РМЖ у мужчин. Кроме того, эти проекты будут способствовать планированию будущих успешных исследований, посвященных ключевым вопросам лечения РМЖ у мужчин. Необходимо обучение как врачей, так и пациентов с целью повысить уровень их информированности о рассматриваемом заболевании, внедрить научно обоснованные схемы его лечения, а также повысить их заинтересованность в участии в клинических и молекулярно-биологических исследованиях, направленных на усовершенствование методов лечения этого редкого заболевания.

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 конфликтов 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:** Gabriel Hortobagyi, Novartis (U), Bristol-Myers Squibb (C) **Владелец акций:** Нет **Гонорары:** Нет **Средства на исследование:** Gabriel Hortobagyi, Novartis **Обязательство эксперта:** Нет **Другие компенсации:** Нет

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, William F. Anderson, Wort McCaskill-Stevens, Gabriel Hortobagyi, Fatima Cardoso

Финансовая поддержка: Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, Fatima Cardoso

Административная поддержка: Leah Kamin

Сбор и обработка данных: Larissa A. Korde, Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, Jonas Bergh

Анализ и интерпретация данных: Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, John M.S. Bartlett, Jonas Bergh, Bruno Cutuli

Подготовка рукописи: Larissa A. Korde, Leah Kamin, Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, John M.S. Bartlett, Karen Gelmon, Zeina Nahleh, Jonas Bergh, Bruno Cutuli, Giancarlo Pruneri, Wort McCaskill-Stevens, Julie Gralow, Gabriel Hortobagyi, Fatima Cardoso

Окончательное одобрение рукописи: Larissa A. Korde, Jo Anne Zujewski, Leah Kamin, Sharon Giordano, Susan Domchek, William F. Anderson, John M.S. Bartlett, Karen Gelmon, Zeina Nahleh, Jonas Bergh, Bruno Cutuli, Giancarlo Pruneri, Wort McCaskill-Stevens, Julie Gralow, Gabriel Hortobagyi, Fatima Cardoso

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249, 2009
2. Anderson WF, Chu KC, Chang S, et al: Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:1128-1135, 2004
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al: NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, Version 3.4, Association of Nordic Cancer Registries. Copenhagen, Denmark, Danish Cancer Society, 2009
4. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al: BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 13:123-125, 1996
5. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, et al: BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 58:1367-1371, 1998
6. Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH, et al: Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 346:544-545, 1995
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789-792, 1995
8. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al: Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94:1365-1372, 2002
9. Anelli A, Anelli TF, Youngson B, et al: Mutations of the p53 gene in male breast cancer. *Cancer* 75:2233-2238, 1995
10. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al: Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 38:159-164, 2001
11. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al: Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 31:55-59, 2002
12. Evans DB, Crichlow RW: Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: Is there an association? *CA Cancer J Clin* 37:246-251, 1987
13. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, et al: Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 17:4293-4297, 1997
14. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91:1310-1316, 1999
15. Chodick G, Struwing JP, Ron E, et al: Similar prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976-1999. *Eur J Med Genet* 51:141-147, 2008
16. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, et al: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 99:1811-1814, 2007
17. Thompson D, Easton DF: Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1358-1365, 2002
18. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al: Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 20:1480-1490, 2002
19. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium: CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: A collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 74:1175-1182, 2004
20. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al: A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 71:432-438, 2002
21. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, et al: Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 83:77-86, 2004
22. Ron E, Ikeda T, Preston DL, et al: Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 97:603-605, 2005
23. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P: Review article: Epidemiology of male breast cancer—A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 53:538-549, 1993
24. Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA, et al: Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am J Epidemiol* 134:340-347, 1991
25. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, et al: Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 9:269-275, 1998
26. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al: Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 28:921-925, 1998
27. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, et al: Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:1477-1481, 2008
28. IMPACT Study: Homepage. <http://www.impactstudy.co.uk/public/home>
29. Adami HO, Holmberg L, Malke B, et al: Long-term survival in 406 males with breast cancer. *Br J Cancer* 52:99-103, 1985
30. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al: Male breast cancer: Results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 31A:1960-1964, 1995
31. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, et al: Carcinoma of the breast in males: A multi-institutional survey. *Cancer* 83:498-509, 1998
32. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al: Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 85:629-639, 1999
33. Norris HJ, Taylor HB: Carcinoma of the male breast. *Cancer* 23:1428-1435, 1969
34. Ribeiro G: Male breast carcinoma: A review of 301 cases from the Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 51:115-119, 1985
35. Ribeiro GG: Carcinoma of the male breast: A review of 200 cases. *Br J Surg* 64:381-383, 1977
36. Scheike O: Male breast cancer: 6. Factors influencing prognosis. *Br J Cancer* 30:261-271, 1974
37. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, et al: Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 19:687-692, 1995
38. van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, et al: A retrospective study of male breast cancer in Holland. *Br J Surg* 72:724-727, 1985
39. Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, et al: An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 126:775-780, 1999
40. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al: Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 101:51-57, 2004
41. Crew KD, Neugut AI, Wang X, et al: Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 25:1089-1098, 2007
42. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, et al: Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses: A SEER database review. *J Surg Oncol* 99:16-19, 2009
43. Joshi A, Kapila K, Verma K: Fine needle aspiration cytology in the management of male breast masses: Nineteen years of experience. *Acta Cytol* 43:334-338, 1999
44. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN: Male breast cancer. *Lancet* 367:595-604, 2006
45. Curiigliano G, Colleoni M, Renne G, et al: Recognizing features that are dissimilar in male and female breast cancer: Expression of p21Waf1 and p27Kip1 using an immunohistochemical assay. *Ann Oncol* 13:895-902, 2002
46. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 137:678-687, 2002
47. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, et al: Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 83:1947-1955, 1998
48. Weber-Chappuis K, Bieri-Burger S, Hurlimann J: Comparison of prognostic markers detected by immunohistochemistry in male and female breast carcinomas. *Eur J Cancer* 32A:1686-1692, 1996
49. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al: Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): An open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 373:1681-1692, 2009
50. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, et al: Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 182:389-392, 2001
51. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, et al: Male breast carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 15:853-861, 2002
52. Ciocca V, Bombonati A, Gatalica Z, et al: Cytokeratin profiles of male breast cancers. *Histopathology* 49:365-370, 2006
53. Shak S, Palmer G, Baehner FL, et al: Molecular characterization of male breast cancer by standard quantitative RT-PCR analysis: First large genomic study of 347 male breast cancers compared to 82,434 female breast cancers. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl 15S; abstr 549)
54. Cutuli B: Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 8:193-202, 2007
55. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, et al: Male breast cancer in the veterans affairs population: A comparative analysis. *Cancer* 109:1471-1477, 2007
56. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, et al: Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 30A:930-935, 1994
57. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, et al: Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 12:512-515, 2007
58. Flynn LW, Park J, Patil SM, et al: Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 206:616-621, 2008
59. Chakravarthy A, Kim CR: Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 65:99-103, 2002
60. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, et al: Male breast cancer: Evolution of treatment and prognostic factors—Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* [epub ahead of print on May 11, 2009]
61. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al: Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 104:2359-2364, 2005
62. Ribeiro G, Swindell R: Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 65:252-254, 1992
63. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, et al: A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 103:177-183, 2007
64. Czene K, Bergqvist J, Hall P, et al: How to treat male breast cancer. *Breast* 16:S147-S154, 2007 (suppl 2)
65. Giordano SH, Hortobagyi GN: Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 24:e42-e43, 2006



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology

Journal of Clinical Oncology (ISSN 0732-183X) is published 36 times a year, three times monthly, by the American Society of Clinical Oncology, 2318 Mill Road, Suite 800, Alexandria, VA 22314. Periodicals postage is paid at Alexandria, VA, and at additional mailing offices.

Postmaster: Send all changes of address for *Journal of Clinical Oncology* subscribers to:

JCO Customer Service
2318 Mill Road, Suite 800
Alexandria, VA 22314

Editorial Correspondence (manuscript-related inquiries):

Daniel G. Haller, MD, Editor-in-Chief

Journal of Clinical Oncology

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 703-797-1900; Fax: 703-684-8720

E-mail: jco@asco.org; Internet: www.jco.org

American Society of Clinical Oncology membership-related queries should be addressed to:

ASCO Member Services

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 703-299-0158; Toll-free: 888-282-2552

Fax: 703-299-0255

E-mail: membermail@asco.org; Internet: www.asco.org

Hours: Monday-Friday, 8:30 a.m.-5:30 p.m. Eastern Time

Customer Service, Subscriptions, and Changes of Address:

JCO Customer Service

2318 Mill Road, Suite 800

Alexandria, VA 22314

Telephone: 888-273-3508 or 703-519-1430; Fax: 703-518-8155

E-mail: jcoservice@asco.org

Online orders/renewals: www.jco.org/subscriptions

Orders and Payments

P.O. Box 37211

Baltimore, MD 21279-3211

2010 Individual Subscription Rates

	US	Int'l
Individuals	\$578	\$802
In-Training*	\$289	\$401

*To qualify for a nonmember in-training subscription, please supply your name, date of study, and signature of your academic advisor on school letterhead.

2010 Institutional Subscription Rates

	US	Int'l
Tier 1	\$ 817	\$1,129
Tier 2	\$ 951	\$1,262
Tier 3	\$1,373	\$1,674
Tier 4	\$1,513	\$1,813
Tier 5	Contact us for a quote	

Important notes:

1. Prices are in effect September 1, 2009, through August 31, 2010.

2. Rates include print plus online access. Institutional online access is a single-site license, which allows an unlimited number of concurrent users at one location.
3. Subscribers outside the US, please add \$100 per print subscription if you want expedited air freight delivery.
4. Prices quoted are in US dollars and payments must be made in US dollars. Prices are subject to change.
5. The publisher allows for a 5% discount to recognized subscription agents. Orders from subscription agents need to include "end user" information, for purposes of verifying type of institution. 5% discount is not offered on consortia orders.
6. Single issue prices: \$40 US, \$50 International.
7. Established in 1983, *Journal of Clinical Oncology* publishes 36 issues beginning in 2005.
8. Online access includes one print subscription. Additional print subscriptions are available.
9. JCO Legacy Archive (electronic back issues from January 1983 through December 1998) is also available; price \$500.

2010 Institutional Subscription Tiers

Academic

	Tier
Primary/secondary school	1
Undergraduate (baccalaureate) or master's level college/university	2
Doctorate-granting research university	3
Medical school	3
University consortium or shared network	5

Medical

	Tier
Private practice office or clinic	1
Residency program	1
Nursing school or allied health training program (eg, chiropractic, physical therapy)	2
Community hospital or clinic (not a major teaching or clinical research facility)	2
Major teaching or research hospital (medical school-affiliated, multiple residency programs)	3
Health care network (multisite shared access)	5

Public/Nonprofit

	Tier
Nonresearch public library	1
Independent research library	2
Small nonprofit or government research laboratory	2
Health policy or advocacy nonprofit	2
Local or regional government agency/ministry (eg, city or state public health authority)	2
Charitable organization	2
Professional society or trade union	2
Industry trade association	2
Large nonprofit/government research institute or national government agency	4
Consortia, multisite licenses	5

Corporate

	Tier
Small for-profit organization (eg, small consulting partnership, law firm)	3
Midsize for-profit organization (eg, regional or national corporation)	4
Large for-profit organization (eg, multinational corporation)	5

Prices are subject to change without notice. Current prices are in effect for back volumes and back issues. Single issues, both current and back, exist in limited quantities and are offered for sale subject to availability. Back issues sold in conjunction with a subscription are on a prorated basis.

USA Licenses/Consortia

David Charles
eLicensing
92 Avenue du General de Gaulle
78600 Maisons-Laffitte, France
Telephone/Fax: +33-1-39-12-29-29
E-mail: dc.licensing@orange.fr

European Countries and India Licenses and Consortia

David Charles
eLicensing
92 Avenue du General de Gaulle
78600 Maisons-Laffitte, France
Telephone/Fax: +33-1-39-12-29-29
E-mail: dc.licensing@orange.fr

Japan: Orders should be placed through:

USACO Corporation
2-17-12 Higashi-Azuba Minato-ku
Tokyo, Japan 106-0044
Telephone: +81-3-3505-3529; Fax: +81-3-3505-6284
E-mail: import@usaco.co.jp; Internet: www.usaco.co.jp

China: Orders should be placed through:

Charlesworth China
Beijing Modern Palace Building, 12th Floor
No. 20, Dongsanhuan Nanlu
Chaoyang District
Beijing 100022
PR China
Telephone: +86-10-6779-1601; Fax: +86-10-6779-9806
E-mail: sales@charlesworth.com.cn
Web site: 222.charlesworth.com.cn (in Mandarin)
and www.charlesworth.com

Central/South America, The Caribbean

Accucoms (US), Inc.
West Point Commons
1816 West Point Pike, Suite 201
Lansdale, PA 19446
Telephone: 215-395-5026
Fax: 215-660-5042
e-mail: anouk.snijders@accucoms.com
Web site: www.accucoms.com

Display Advertising/Classifieds/Commercial Reprints/ Sponsored Subscriptions

The Walchli Tauber Group, Inc.
225 Old Emmorton Road, Suite 201
Bel Air, MD 21015
Telephone: 443-512-8899; Fax: 443-512-8909
Web site: www.wt-group.com

Permissions Requests should be sent to:

Licensing, Rights, and Permissions Division
American Society of Clinical Oncology
2318 Mill Road, Suite 800
Alexandria, VA 22314
Telephone: 571-483-1714; Fax: 703-518-5094
E-mail: permissions@asco.org

Free Public Access: *JCO* provides free online access to original research articles older than one year at www.jco.org. Online readers can access *JCO* research that is more than 12 months old without a subscription; this includes articles published from January 1999 to the present. Additionally, all ASCO Special Articles, all Editorials, all Comments and Controversies papers, the Art of Oncology series, and the Correspondence section are free immediately upon publication.

Disclaimer: The ideas and opinions expressed in *Journal of Clinical Oncology (JCO)*, do not necessarily reflect those of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). The mention of any product, service, or therapy in this publication or in any advertisement in this publication should not be construed as an endorsement of the products mentioned. It is the responsibility of the treating physician or other health care provider, relying on independent experience and knowledge of the patient, to determine drug dosages and the best treatment for the patient. Readers are advised to check the appropriate medical literature and the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify approved uses, the dosage, method, and duration of administration, or contraindications. Readers are also encouraged to contact the manufacturer with questions about the features or limitations of any products. ASCO assumes no responsibility for any injury or damage to persons or property arising out of or related to any use of the material contained in this publication or to any errors or omissions.

Copyright © 2009 by American Society of Clinical Oncology unless otherwise indicated. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means now or hereafter known, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher. Printed in the United States of America.

The appearance of the code at the bottom of the left column of the first page of an article in this journal indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients, for those registered with the Copyright Clearance Center Inc (222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923; 978-750-8400; www.copyright.com). This consent is given on the condition that the copier pay the stated per-copy fee for that article through the Copyright Clearance Center, Inc. for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the US Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works, or for resale. Absence of the code indicates that the material may not be processed through the Copyright Clearance Center Inc.

CPT® is a trademark of the American Medical Association.