ГЕРЦЕПТИН ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2: ОТ НАСТОЯЩЕГО К БУДУЩЕМУ

И.П. Ганьшина, К.Р. Зейналова

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

У больных раком молочной железы (РМЖ) гиперэкспрессия HER2 ассоциируется со снижением общей выживаемости и эффективности химио- и эндокринотерапии, более частым метастазированием в головной мозг. Ситуация коренным образом изменилась после появления препарата Герцептин (трастузумаб). Сегодня Герцептин в комбинации с доцетакселом или паклитакселом рекомендован в 1-й линии лечения метастатического HER2-положительного РМЖ. Также он стал неотъемлемой частью адъювантной терапии больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Продолжается изучение возможностей применения Герцептина при лечении метастазов РМЖ в головной мозг и у больных с прогрессированием на фоне терапии этим препаратом. Подчеркивается, что внедрение Герцептина в повседневную клиническую практику сделало HER2-положительный статус РМЖ фактором благоприятного прогноза, изменив естественное течение этой формы опухоли.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание, тактика лечения которого и прогноз зависят от молекулярно-биологических особенностей опухоли. У больных РМЖ гиперэкспрессия HER2 является независимым прогностическим фактором снижения общей выживаемости и эффективности химио- и эндокринотерапии, более частого метастазирования в головной мозг. Революционным событием в лечении РМЖ с гиперэкспрессией HER2 стало появление и внедрение в клиническую практику препарата Герцептин (трастузумаб).

В результате многочисленных исследований и многолетнего опыта применения Герцептина установлено, что препарат обладает самостоятельной противоопухолевой активностью. Общая эффективность монотерапии Герцептином в 1–3-й линиях при HER2-положительном метастатическом РМЖ составляет 12–34 % [1–3].

В исследовании HO648g [4] показано, что добавление Герцептина к химиотерапии (доксорубицин/циклофосфамид или паклитаксел) увеличивает частоту непосредственного эффекта, время до прогрессирования и общую выживаемость. Однако комбинация Герцептина с доксорубицином/циклофосфамидом сопровождалась повышением частоты развития сердечной недостаточности III–IV степени до 19 %, в связи с чем применение данной схемы нецелесообразно.

В рандомизированном исследовании III фазы M77001 [5] продемонстрировано значительное увеличение общей эффективности (61 против 34 %), времени до прогрессирования (10,6 против 5,7 месяца) и общей выживаемости (30,5 против 22,1 месяца) при использовании комбинации Герцептин + доцетаксел по сравнению с монотерапией доцетакселом. В *табл. 1* представлены результаты исследований комбинации Герцептина с таксанами.

Во всех странах в 1-й линии лечения метастатического РМЖ с HER2-положительным статусом рекомендовано применение Герцептина в комбинации с таксанами (паклитаксел 175 мг/м^2 или доцетаксел 100 мг/м^2 каждые 3 недели).

Кроме того, исследования II фазы показали высокую эффективность Герцептина в комбинации с винорелбином (51–86 %) [6–9], капецитабином (45–63 %) [10], пегилированным липосомальным доксорубицином (52 %) и гемцитабином (64 %) [11].

Дальнейшие исследования были направлены на изучение возможности повышения эффективности комбинации Герцептин + таксаны с добавлением еще одного цитостатика (триплет-

Таблица 1. **Исследования эффективности комбинации Герцептина с таксанами при HER2-положительном метастатическом РМЖ**

Автор	Режим лечения (n)	ЧР + ПР, %	МВДП, месяцы	МОВ, месяцы
Slamon и соавт., 2001	Герцептин еженедельно + паклитаксел каждые 3 недели (n = 92). Паклитаксел каждые 3 недели (n = 96)	38 16	6,9 3,0	22,1 18,4
Seidman и соавт., 2001	Герцептин еженедельно + паклитаксел еженедельно (n = 95)	61	–	–
Esteva и соавт., 2002	Герцептин еженедельно + доцетаксел каждые 3 недели (n = 30)	63	9,0	–
Marty и соавт., 2005	Герцептин еженедельно + доцетаксел каждые 3 недели (n = 92). Доцетаксел каждые 3 недели (n = 94)	61 34	11,7 6,1	31,2 22,7
Robert и соавт., 2006	Герцептин еженедельно + паклитаксел каждые 3 недели (n = 98). Герцептин еженедельно + паклитаксел каждые 3 недели + карбоплатин каждые 3 недели (n = 98)	36 52	– –	32,2 35,7

Примечание. МВДП – медиана времени до прогрессирования, МОВ – медиана общей выживаемости, ЧР – частичный регрес опухоли, ПР – полный регресс опухоли.

ные комбинации) в 1-й линии лечения метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Мнения разных исследователей по поводу триплетных комбинаций неоднозначны.

В нерандомизированных исследованиях II фазы показана высокая эффективность комбинации Герцептин + таксан + карбоплатин в 1-й линии лечения метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Объективный эффект при применении комбинации доцетаксел + карбоплатин + Герцептин составил 60 %, медиана времени до прогрессирования – 10 месяцев [12], а комбинации паклитаксел + карбоплатин + Герцептин – 43–62 % и 5–9 месяцев соответственно. В исследованиях Peacock N и соавт. и Kash J. и соавт. [13, 14] эффективность комбинации Герцептин + винорелбин + доцетаксел [15, 16] в 1-й линии лечения метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2 составила 67–71 %, медиана времени до прогрессирования – 11,3–19,0 месяцев и медиана общей выживаемости – 39 месяцев.

На основании полученных результатов начаты рандомизированные исследования II–III фазы по сравнению эффективности и безопасности применения тройных и двойных комбинаций, включающих Герцептин.

В рандомизированном исследовании III фазы U.S. Oncology Group (n = 96) изучена целесообразность добавления карбоплатина к комбинации Герцептин + паклитаксел. При анализе эффективности отмечено значительное преимущество тройной комбинации по сравнению с двойной по общей эффективности (52 против 36 %; p = 0,04) и медиане выживаемости без прогрессирования (10,7 против 7,1 месяца; p = 0,03). По медиане общей выживаемости преимущество триплетной комбинации недостоверно (35,7 против 32,2 месяца) [17, 18].

Противоречивыми оказались результаты исследования III фазы BCIRG 007 (n = 263) по изучению эффективности триплетной комбинации Герцептин + доцетаксел (75 мг/м^2) + карбоплатин (AUC 6) в сравнении со схемой Герцептин + доцетаксел (100 мг/м^2). Не было отмечено статистически достоверных различий между группами по общей эффективности (72,5 %), медиане длительности эффекта (9,4 и 10,7 месяца соответственно), медиане времени до прогрессирования (10,4 и 11,1 месяца) и медиане общей выживаемости (36,6 и 36,4 месяца) [19].

В рандомизированном исследовании II фазы MO16419 [20] изучается целесообразность добавления капецитабина к комбинации Герцептин + доцетаксел в 1-й линии лечения метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2. По данным промежуточного анализа, применение триплетной комбинации статистически значимо увеличивает медиану времени до прогрессирования (18,6 против 13,6 месяца, p = 0,029) и медиану выживаемости без прогрессирования (17,9 против 12,8 месяца, p = 0,0402). Таким образом, противоречивость результатов рассмотренных выше исследований не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности применения триплетных комбинаций с Герцептином в лечении метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

В настоящее время также проводятся клинические исследования по оценке целесообразности добавления других таргетных препаратов в комбинацию Герцептин + таксаны.

В доклинических исследованиях показано, что гиперэкспрессия HER2 коррелирует с гиперэкспрессией VEGF, обусловливая агрессивность течения болезни, а комбинация бевацизумаб + Герцептин демонстрирует синергическое взаимодействие, подавляя различные механизмы роста и метастазирования злокачественной опухоли. В исследованиях I–II фаз показана высокая эффективность (54,1 %) данной комбинации в 1-й линии лечения РМЖ. В 2007 г. начато рандомизированное исследование III фазы (AVEREL) по изучению эффективности и безопасности применения режима доцетаксел + Герцептин ± бевацизумаб.

В стадии клинических исследований находится новый препарат пертузумаб – моноклональное антитело, ингибитор димеризации HER2 рецептора с другими рецепторами семейства EGF (эпидермального фактора роста) и различных сигнальных путей рецептора HER2. Эффективность комбинации Герцептин + пертузумаб в исследовании II фазы BO17929 составила 24,2 %. Проводится исследование III фазы (CLEOPATRA) по изучению эффективности комбинации Герцептин + паклитаксел ± пертузумаб.

Как уже было выше сказано, гиперэкспрессия HER2 является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциирующимся с развитием метастазов в головной мозг, которые имеют место у 28–43 % таких больных [21]. Время от момента выявления метастатической болезни до обнаружения метастазов в головном мозге составляет 14–27,5 месяца. В общей популяции больных РМЖ метастазы в головной мозг выявляются в 6–16 % случаев [22–24]. Следует отметить, что общая выживаемость больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 и метастазами в головной мозг на фоне терапии Герцептином составляет 22,4 месяца, в то время как для больных с HER2-отрицательным статусом – 9,4 месяца (p = 0,0002) [25–27].

Причиной более частого метастазирования в ЦНС HER2-положительного РМЖ может быть высокая тропность опухолевых клеток с гиперэкспрессией HER-2 к тканям нервной системы. По мнению некоторых авторов, высокая молекулярная масса Герцептина не позволяет препарату проникать через гематоэнцефалический барьер, в силу чего он не предотвращает развития метастазов [28]. Однако в настоящее время все еще недостаточно фармакокинетических данных об активности Герцептина в тканях ЦНС.

Терапия Герцептином увеличивает общую выживаемость больных за счет адекватного контроля над висцеральными метастазами и тем самым дает им возможность дожить до момента возникновения метастазов в головной мозг – самого позднего проявления метастатической болезни. Следует отметить, что на момент выявления метастазов в ЦНС около 50 % больных имеют эффект по экстракраниальным проявлениям болезни [25, 29].

Все вышесказанное еще раз подтверждает, что терапия Герцептином значительно увеличивает длительность жизни больных метастатическим РМЖ.

Рис. 1. **Время до прогрессирования интракраниальных метастазов с момента их выявления**

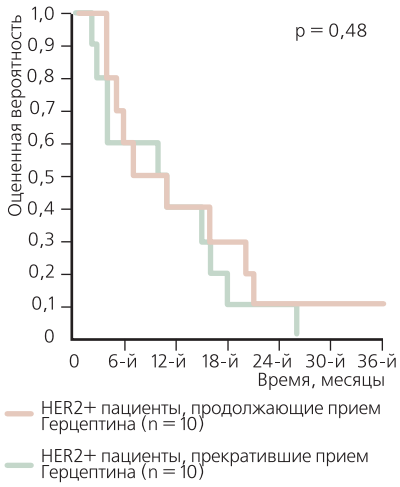
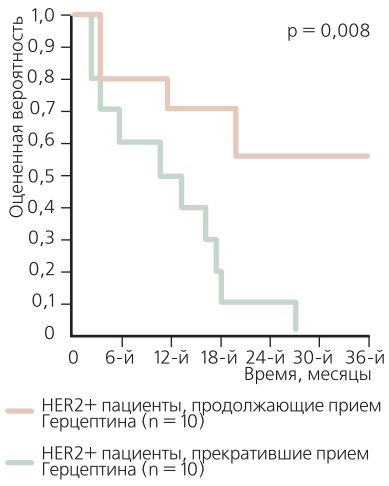


Рис. 2. **Общая выживаемость больных с момента выявления интракраниальных метастазов**



К сожалению, на сегодняшний день мы располагаем данными только ретроспективных исследований, в которых анализируется влияние терапии Герцептином на течение метастатического РМЖ до и после выявления метастазов в головной мозг.

В этих исследованиях установлено, что метастазы в мозг у больных, получавших терапию Герцептином по поводу экстракраниальных метастазов, возникают позднее, чем у пациенток, не лечившихся Герцептином: 19 против 7 месяцев ($p < 0,001$). Медиана времени до прогрессирования интракраниальных метастазов у больных, которым была продолжена терапия Герцептином и после их выявления, больше по сравнению с пациентками, которые либо никогда не получали Герцептин, либо завершили терапию Герцептином после выявления метастазов в головной мозг (7,8, 2,9 и 3,9 месяца соответственно; $p < 0,006$) [30].

Медиана общей выживаемости больных, получавших Герцептин и после выявления метастазов в головной мозг, составляет 13,6 по сравнению с 4,0 месяцами у больных, которые не получали Герцептин ($p < 0,001$). Даже если предположить, что Герцептин не предупреждает метастазирование в головной мозг и не контролирует интракраниальные метастазы, все равно выживаемость больных с HER2-положительным РМЖ с метастазами в ЦНС на фоне терапии Герцептином в 2,5 раза выше по сравнению с HER2-отрицательным РМЖ за счет адекватного контроля над висцеральными метастазами [25–27].

В исследованиях Metro G. и соавт. [31] проанализировано 69 случаев метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2, леченных Герцептином. У 22 (32 %) больных развились метастазы в головной мозг, причем у 10 из них терапия Герцептином была продолжена, а у 10 – завершена, при этом пациентки продолжили получать химиотерапию. При медиане наблюдения 17 месяцев с момента выявления метастазов в мозг медиана времени до прогрессирования интракраниальных метастазов составила у продолжавших получать Герцептин 7, у прекративших его применение – 10 месяцев (различие статистически недостоверно; *рис. 1*). В то же время пациентки, продолжавшие получать Герцептин, имели значимые преимущества с точки зрения общей выживаемости (*рис. 2*).

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют о том, что терапия Герцептином увеличивает время до развития метастазов в головной мозг, кроме того, повышает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в ЦНС.

В клинической практике часто возникает вопрос о длительности терапии Герцептином.

При прогрессировании на фоне терапии Герцептином его дальнейшее применение является дискутабельным. До сих пор нет четких данных о наличии резистентности к Герцептину и механизмах ее развития.

С одной стороны, если действительно существует резистентность к Герцептину, то продолжение его введения после прогрессирования не должно быть эффективным. С другой стороны, накопленный клинический опыт говорит о том, что в ряде случаев продолжение лечения Герцептином при смене режима химиотерапии дает значимый клинический эффект и улучшает отдаленные результаты лечения.

В ретроспективных исследованиях показано, что продолжение лечения Герцептином в комбинации с химиотерапией 2-й линии позволяет добиться общей эффективности 18–39 %, при этом время до прогрессирования составляет 4–9 месяцев (*табл. 2*).

В рандомизированном исследовании III фазы GBG 26 сравнивалась эффективность монотерапии капецитабином и комбинации капецитабин + Герцептин [32] у больных, получавших ранее Герцептин-содержащие режимы лечения в 1-й линии или в качестве адъювантной терапии. В исследование включены 156 больных, из которых 111 получали Герцептин + таксаны в

Таблица 2. **Медиана времени до прогрессирования у больных, продолживших лечение Герцептином во 2-й линии терапии**

Авторы (n)	Медиана времени до прогрессирования, месяцы
Fountzilas G. и соавт., 2003 (n = 80)	5,2
Garcia-Saenz J.A. и соавт., 2006 (n = 47)	4
Bartsch R. и соавт., 2006 (n = 54)	6
Bartsch R. и соавт., 2007 (n = 40)	8
Metro G. и соавт., 2007 (n = 37)	6,7
Gelmon K. и соавт., 2008 (n = 66)	5,5
von Minckwitz G. и соавт., 2008 (n = 78)	8,2

1-й линии лечения, 3 – Герцептин + таксаны в адъювантной терапии и 42 – монотерапию Герцептином или Герцептин + таксаннесодержащую химиотерапию. При медиане наблюдения 11,8 месяца выживаемость без прогрессирования при монотерапии капецитабином составила 5,6 месяца, а при применении комбинации Герцептин + капецитабин – 8,5 месяца. Общая выживаемость составляла при этом 19,9 и 20,3 месяца, а общая эффективность – 24,6 и 49,1 % соответственно.

Данные исследования French Hermine (n = 221) также показали увеличение длительности жизни больных, у которых терапия Герцептином была продолжена после прогрессирования на фоне 1-й линии Герцептин-содержащего режима лечения. При сроке наблюдения 27,8 месяца медиана общей выживаемости не была достигнута у больных, которые получили более одной линии лечения с включением Герцептина, тогда как в группе пациенток, завершивших применение Герцептина после 1-й линии терапии, она составляла 16,8 месяца (p <0,001) [33].

Таким образом, очевидно, что продолжение терапии Герцептином со сменой режима химиотерапии позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Тем не менее следует признать, что оптимальная длительность терапии Герцептином при метастатическом РМЖ с гиперэкспрессией HER2 все еще не установлена и требует дальнейшего изучения.

На сегодняшний день Герцептин в комбинации с доцетакселом или паклитакселом рекомендован в 1-й линии лечения метастатического HER2-положительного РМЖ. Также он стал неотъемлемой частью адъювантной терапии больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Продолжается изучение возможностей применения Герцептина при лечении метастазов РМЖ в головной мозг и у больных с прогрессированием на фоне терапии этим препаратом.

Можно сделать вывод, что внедрение Герцептина в повседневную клиническую практику сделало HER2-положительный статус РМЖ фактором благоприятного прогноза, изменив естественное течение этой формы опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cobleigh MA, Vogel Cl, Tripathy D, et al. Multinathional study of efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic desease. J Clin Oncol 1999;17:2639–48.*
2. *Vogel Cl, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719–26.*
3. *Baselga J, Carbonnell X, Casteneda-Soto N, et al. Updated efficacy and safety analyses of 3-weekly Herceptin monotherapy in women with HER2-positive metastatic breast cancer; results from twelve-months of follow-up to a phase II study. Breast Cancer Res Treat 2004;88(Suppl. 1):S126.*
4. *Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92.*
5. *Extra, et al. Eur J Cancer 2004:125, abstr. 239.*
6. *Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 2003;21:2889–95.*
7. *Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. Ann Oncol 2006;17:630–36.*
8. *Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. Br J Cancer 2006;95:788–93.*
9. *Franquesa RM, Centelles M, Villadiego K, et al. A multicenter study of trastuzumab (H) and vinorelbine (N) as first and second line therapy for patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (HER2+ MBC). J Clin Oncol 2005;23:94s, abstr. 868.*
10. *Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. J Clin Oncol 2007;25(25):3853–58. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer).*
11. *Andersson M, Nielsen D, Sorensen PG, et al. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting 2007;25(18S):1091 and O'Shaughnessy JA. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin plus trastuzumab in HER2-positive disease in patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8(2):178–86.*
12. *Perez EA, Suman VJ, Fitch TR, et al. A phase II trial of docetaxel and carboplatin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: NCCTG study N9932. Oncology 2005;69:117–21.*
13. *Peacock N, Infante J, Yardley D, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ASCO Meeting Abstracts 2008;26:1032.*
14. *Kash J, Barlow W, Albain K, et al. BREAST CANCER&NDASH;METASTATIC BREAST CANCER: Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER2-positive, stage IV breast cancer. ASCO Meeting Abstracts 2008;26:1033.*
15. *Fountzilas G, Athanassiadis A, Kalogera-Fountzila A, et al. Paclitaxel by3-h infusion and carboplatin in anthracycline-resistant advanced breast cancer.A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Eur J Cancer 1997;33:1893–95.*
16. *Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124–31.*
17. *Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786–92.*
18. *Forbes JF, Kennedy J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006 ASCO meeting Proc Part I 2006; 24:LBA516.*
19. *Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2007;25:968S.*
20. *Wardley A, Anton-Torres A, Pivot X, et al.*

Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: First efficacy results from the Phase II MO16419 (CHAT) study. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl. 1):S101.

21. *Pinder MC, Chang H, Broglio KR, et al. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2007;2:1018.*
22. *Lee YT. Breast carcinoma: Pattern of metastasis at autopsy. J Surg Oncol 1983;23:175–80.*
23. *Boogerd W, Vos VW, Hart AA, et al. Brain metastasis in breast cancer, natural history, prognostic factors and outcome. J Neurooncol 1993;15:165–74.*
24. *Tsukada Y, Fouad A, Pickren J, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. Cancer 1983;52:2349–54.*
25. *Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2003;97:2972–77.*
26. *Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al. Development of brain metastases in metastatic breast cancer (MBC) responding to treatment with trastuzumab. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:37.*
27. *Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. J Clin Oncol 2005;23:2114–16.*
28. *Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. J Clin Oncol 2000;18:2349–51.*
29. *Lower EE, Drosick DR, Blau R, et al. Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. Clin Breast Cancer 2003;4:114–19.*
30. *Park I, Ro J, Lee K, et al. Ann Oncol 2008; 10.1093/annonc/mdn539. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer.*
31. *Metro G, Sperduti I, Russillo M, et al. Clinical Utility of Continuing Trastuzumab Beyond Brain Progression in HER-2–Positive Metastatic Breast Cancer. Oncologist 2007;12(12):1467–69 doi:10.1634/theoncologist.12-12-1467*
32. *German Breast Group annual scientific report 2006. Neu-Isenburg, Germany, GBG, 2006. (Accessed June 11, 2007).*
33. *Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A, et al. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: Results from the French Hermine cohort study. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl. 1):S102.*