

Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки

А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак почки (РП) — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 210 000 новых случаев РП, что составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2007 г. выявлено 16 770 больных злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований РП составляет 4,13% у мужчин и 2,87% — у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России РП устойчиво занимает 3-е место (43,9%) после рака предстательной и щитовидной железы. Средний возраст больных почечно-клеточным раком (ПКР) — 61,3 года (60 лет у мужчин и 62,9 года у женщин). Ежегодно в России от РП умирает 8193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 000 населения [2].

ПКР относится к агрессивным и непредсказуемым по своему течению злокачественным опухолям. При первичном обращении 25—30% больных имеют отдаленные метастазы, а после хирургического лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20—30%. Наиболее часто метастатические очаги обнаруживают в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%) и головном мозге (5,7%) [1, 3, 4].

Показатели общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР также разочаровывают: медиана ОВ редко превышает 13 мес, а 5-летняя выживаемость — не более 5%, поэтому проблема лечения данной группы больных крайне актуальна [1, 3].

Единственным эффективным методом лечения ранних стадий РП является хирургическое вмешательство. Как известно, ПКР нечувствителен к химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ), что обусловлено наличием 1 гена множественной лекарственной устойчивости ПКР. Несмотря на присутствие эстрогеновых рецепторов в почечно-клеточных опухолях, использование гормональных препаратов не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ на ГТ и ХТ составляет <5% [5, 6].

Лучевую терапию (ЛТ) применяют только у больных РП с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами. ЛТ костных метастазов значительно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни [5].

Неспецифическая иммунотерапия (ИТ) прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического РП более 2 последних десятилетий. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона- α_2 (ИФН- α_2) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на ИТ колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, ИТ цитокинами эффективна только у строго отобранных групп больных [6, 7].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных ПКР. В 1999 г. R.J. Motzer и соавт. [8] на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) в период с 1975 по 1996 г. К неблагоприятным прогностическим факторам относили соматический статус по шкале Карновского <80%, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза и более превышающий норму, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска пациентов распределяли в 3 прогностические группы: группу благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группу с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группу неблагоприятного прогноза (3 фактора риска и более). Медиана ОВ для группы больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших ИТ, составила 26, 12 и 6 мес соответственно [8].

В 2002 г. R.J. Motzer и соавт. [9] усовершенствовали данную прогностическую модель и продемонстрировали ее эффективность в отношении 463 боль-

ных распространенным РП в качестве 1-й линии терапии. Медиана ОВ больных в группах неблагоприятного, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 мес соответственно.

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов лечения.

Выделяют 2 варианта ПКР — наследственный и ненаследственный (спорадический). Возникновение спорадического РП в 65% случаев связано с биллельной инактивацией опухоль-супрессорного гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [10].

Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоль-супрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР [10, 11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α — Hypoxia-Inducible Factor- α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена VHL HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией. Это приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного факторов роста (PDGF — Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста α и β (TGF- α и β — transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [10, 11].

Прогресс в молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического РП, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Сертикан) и др. Основ-

ным патогенетическим механизмом этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [5].

В 2007 г. в России для лечения метастатического ПКР зарегистрирован препарат Сутент (сунитиба малат). Сутент — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR-a, PDGFR-b, c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

Сунитиниб продемонстрировал эффективность в 2 многоцентровых исследованиях II фазы у пациентов с метастатическим ПКР, не получивших эффекта от терапии цитокинами — ИФН- α_2 (табл. 1). Дизайн обоих исследований II фазы был идентичным: включали больных метастатическим РП с прогрессированием после 1-й линии цитокиновой ИТ, наличием измеряемых очагов и соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 (ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group). Сунитиниб назначали циклами по 6 нед (50 мг перорально 1 раз в день): 4 нед лечения с последующим перерывом 2 нед до прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения участия в исследовании по желанию пациента [12, 13].

В первое исследование II фазы вошли 63 (87%) больных преимущественно со светлоклеточным метастатическим ПКР. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8,7 мес, в то время как медиана ОВ — 16,4 мес. У 25 (40%) из 63 пациентов зарегистрирован частичный ответ, а у 17 (27%) — стабилизация заболевания >3 мес. Побочные эффекты III и IV степени токсичности, связанные с лечением, чаще всего включали: нейтропению (13%), слабость (11%), диарею (3%), тошноту (3%) и стоматит (2%) [12].

Во второе исследование II фазы включили 106 больных со светлоклеточным метастатическим ПКР, перенесших предшествующую нефрэктомиию. На основании прогностической модели MSKCC были выделены 58, 39 и 4% пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Частичный ответ зарегистрирован у 36 (34%) из

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у пациентов с метастатическим ПКР, получавших Сунитиниб [12—17]

Автор	Дизайн	Препарат	Число больных	Объективный ответ, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	ОВ, мес
R.J. Motzer и соавт. [12—14]	II фаза	Сунитиниб	63 106	40 34	8,7 8,8	16,4 23,9
R.J. Motzer и соавт. [15—17]	III фаза, рандомизация	Сунитиниб ИФН- α	375 375	31* 6	11* 5,1	26,4 21,8

* $p < 0,001$.

105 больных и у 30 (29%) — зафиксирована стабилизация заболевания >3 мес. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам со степенью токсичности >III относили нейтропению (16%), слабость (11%), кожные реакции на конечностях (7%), гипертензию (6%), стоматит (5%), диарею (3%) и в 2,4% случаев — снижение фракции выброса левого желудочка. По обновленным данным выживаемость без прогрессирования составила 8,8 мес, а медиана ОВ — 23,9 мес. 38 больных живы при медиане наблюдения 30 мес. По данным независимого центрального пересмотра данных, частота объективных ответов составила 33% [13, 14].

После получения этих обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения у 750 больных метастатическим ПКР. Согласно дизайну исследования в его состав вошли пациенты с гистологически подтвержденным светлоклеточным РП, с наличием измеряемых очагов, соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 и отсутствием предшествующей системной терапии. В исследование включали преимущественно больных с благоприятным и промежуточным прогнозом на основании прогностической модели MSKCC. Группы были сбалансированы по основным демографическим и прогностическим критериям. Пациентов рандомизировали 1:1, по 375 человек в каждую лечебную группу, режим дозирования сунитиниба — 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв — 2 нед или ИФН- α подкожно 3 раза в неделю в дозе 3 млн ЕД на первой неделе, 6 млн ЕД — на второй неделе и 9 млн ЕД — впоследствии [15].

Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась существенно более продолжительной для больных, принимавших сунитиниб (11 мес), чем для тех, кто использовал ИФН- α (5,1 мес), $p < 0,000001$. Сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования для больных, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН- α . В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования оказалась также более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получав-

ших ИФН- α : 10,8 мес против 3,8 мес и 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [15—17].

Окончательный анализ в этом исследовании продемонстрировал, что медиана ОВ в группе сунитиниба составила >2 лет (26,4 мес) по сравнению с 21,8 мес в группе пациентов, получавших ИФН- α ($p=0,051$). Медиана ОВ после цензурирования больных, перешедших из группы ИФН- α в группу сунитиниба, равнялась 26,4 мес для пациентов, из группы сунитиниба, и 20 мес для пациентов, принимавших ИФН- α ($p=0,0362$). Согласно независимой центральной оценке, объективный ответ был выше в группе сунитиниба — 39%, чем в группе ИФН- α — 8% ($p < 0,000001$), что отражено в табл. 2. Стабилизация заболевания наблюдалась у 146 (40%) пациентов, получавших сунитиниб, и у 165 (48%), использовавших ИФН- α [16, 17].

Среди побочных эффектов всех степеней тяжести в группе больных, получавших ИФН- α , оказались наиболее выраженными астенический синдром, утомляемость, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, миалгии [16, 18]. Для Сутента были более характерны такие побочные эффекты как диарея, повышенная утомляемость, тошнота, стоматит, рвота, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром [16, 18].

Побочные эффекты III и IV степени тяжести чаще встречались в группе больных, принимавших сунитиниб ($p < 0,05$), чем в группе ИФН- α . Но при этом общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести в группе сунитиниба была относительно низкой и составила не более 10%, а большинство из них были обратимы и не требовали прекращения приема препарата.

Таблица 2. *Уровень ответа (согласно критериям RECIST) после независимой центральной оценки по результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения больных метастатическим ПКР [16, 17]*

Ответ (RECIST)	Число больных (%)	
	Сунитиниб (n=365)	ИФН- α (n=346)
Объективный	143 (39)	29 (8)
95% доверительный интервал	34—44	6—12
Полный	0	0
Частичный	143 (39)	29 (8)
Стабилизация	146 (40)	165 (48)
Прогрессирование	57 (15)	102 (27)
Нет данных	20 (5)	50 (13)

К клинически значимым негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести были отнесены гипертония (8% против 1%), диарея (5% против 0%), ладонно-подошвенный синдром (5% против 0%) и рвота (4% против 1%). Среди гематологических побочных эффектов отмечены лейкопения (5% против 2%), нейтропения (12% против 7%) и тромбоцитопения (8% против 0%) ($p < 0,05$).

Тем не менее, прекращение лечения в связи с возникновением побочных эффектов чаще встречалось в группе больных, принимавших ИФН- α (23%), чем в группе сунитиниба (16%) [16, 18].

При необходимости дозировка Сутента может быть изменена с шагом 12,5 мг.

Сунитиниб выпускается в 3 дозировках — 50, 25 и 12,5 мг, что позволяет врачу гибко регулировать его применение в зависимости от выраженности токсических проявлений.

Эффективность сунитиниба также подтверждена благодаря опубликованным результатам нового исследования этого препарата с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции пациентов с метастатическим ПКР. В исследование включали больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран, где сунитиниб еще не одобрен для лечения ПКР. Дизайн исследования включал наличие гистологически подтвержденного метастатического РП с предшествующей цитокиновой терапией или без нее. В исследование также входили больные с неблагоприятным прогнозом, сделанным на основании прогностической модели MSKCC, в возрасте старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами РП, бессимптомными метастазами в головной мозг или пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 . Сунитиниб применяли перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем делали перерыв — 2 нед. В исследование были включены 3997 больных, пролеченных в 52 странах. Анализ ОВ и выживаемости без прогрессирования проводили на группе пациентов с периодом наблюдения > 6 мес с зарегистрированным прогрессированием или смертью [19].

Медиана выживаемости без прогрессирования для больных, получивших цитокиновую терапию, составила 9,6 мес, а для пациентов, которым такая терапия не проводилась, — 8,6 мес ($p = 0,0515$). Сунитиниб продемонстрировал эффективность в группе пациентов с предшествующей цитокиновой терапией во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,5 мес, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза она была менее продолжительной — 8,4 и 4,8

мес соответственно. Также отмечены хорошие эффективность и переносимость сунитиниба у больных в возрасте старше 65 лет с несветлоклеточными вариантами РП, соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и у пациентов с метастазами в головной мозг (медиана выживаемости без прогрессирования для этих групп составила 10,7, 7,3, 5,1 и 5,6 мес соответственно). Выживаемость больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее составляла около 6 мес у 81,8 и 84,7% больных и 12 мес — у 71 и 77,2% пациентов соответственно. Несмотря на то что медиана ОВ пока еще не достигнута, выживаемость > 12 мес в этой смешанной популяции больных (68% из которых использовали терапию цитокинами) более продолжительная, чем после проведения 1-й линии цитокиновой терапии. Полученные результаты обнадеживают, поскольку сунитиниб продемонстрировал хорошие показатели эффективности и переносимости в популяции больных метастатическим ПКР, наиболее приближенной к реальным показателям, значительную долю которых составили пожилые (32% старше 65 лет) больные с неблагоприятным прогнозом (у 13% статус ECOG > 2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (14%) и в 7% случаев — с бессимптомными метастазами в головной мозг [19, 20].

Наиболее часто регистрируемые негематологические побочные эффекты всех степеней тяжести в этом клиническом исследовании, так же как и в предыдущих, были представлены диареей, утомляемостью, тошнотой, изменениями ротовой полости, рвотой, гипертонией и ладонно-подошвенным синдромом. В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто встречающимся негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (5,8%), астению (4,2%), ладонно-подошвенный синдром (4%), гипертонию (3,7%) и диарею (3,2%). При сравнении гематологической токсичности всех степеней частота нейтропении, анемии и тромбоцитопении в клиническом исследовании III фазы оказалась выше, чем в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения, несмотря на сходную частоту гематологических побочных эффектов III и IV степени тяжести, к которым относили нейтропению и тромбоцитопению и которые встречались у 3,7 и 5,3% пациентов соответственно. Прекращение лечения в связи с возникновением серьезных побочных эффектов зафиксировано у 5,6% больных [21].

По обновленным данным, переносимость сунитиниба в исследовании с расширенными критериями включения не зависит от характеристик групп больных. Частота наиболее распространенных побочных эффектов в этом исследовании была оди-

наковой среди различных подгрупп больных, включая пожилых пациентов, больных с неблагоприятным соматическим статусом и метастазами в головной мозг [19].

В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности последовательного применения сунитиниба после резистентности к другим антиангиогенным препаратам и ингибиторам тирозинкиназ. Испытание препарата продолжают в адъювантном режиме в 2 крупных международных исследованиях по изучению выживаемости без прогрессирования больных, принимавших сунитиниб, сорафениб или плацебо (ASSURE) и по использованию сунитиниба или плацебо у пациентов высокого риска с T3, T4 или N+ заболеванием (STRAC). Кроме того, проводится изучение эффективности сунитиниба у больных с несветлоклеточным вариантом опухоли почки и в сочетании с дру-

гими таргетными или химиотерапевтическими препаратами.

Заключение

Высокая эффективность, приемлимый профиль безопасности и переносимости, низкая частота побочных эффектов были подтверждены результатами нескольких многоцентровых исследований по изучению сунитиниба в качестве препарата 1-й и 2-й линии для лечения больных метастатическим ПКР. В настоящее время сунитиниб рекомендован Европейским и Американским обществами урологов как препарат 1-й линии терапии больных метастатическим РП в группах благоприятного и промежуточного прогноза. Сунитиниб занимает одно из ведущих мест в таргетной терапии пациентов с метастатическим ПКР, нередко являясь одним из альтернативных препаратов, применяемых при неэффективности предшествующего лечения (табл. 3).

Таблица 3. Алгоритм лечения метастатического ПКР [20]

Группа прогноза	1-я линия		2-я линия	
	стандарт лечения	альтернатива	стандарт лечения	альтернатива
Благоприятный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН- α	ИЛ-2	Сорафениб (после ИТ цитокинами)	Сунитиниб
Промежуточный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН- α	Сорафениб	Эверолимус (после терапии ингибиторами тирозинкиназ)	Ингибиторы mTOR?
Неблагоприятный	Темсиролимус	Сунитиниб		

Литература

- Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374–84.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
- Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477–90.
- Hamdy F.C. Management of urologic malignancies. *N Engl J Med* 2002;247:325–9.
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2007;51:1502–10.
- Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol* 1995;22:42–60.
- Eisen T., Christmas T. Clinical progress in renal cancer. London, 2007.
- Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
- Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol Suppl* 2008;7:579–84.
- Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82–7.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–24.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1883–7.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):256. Abstr. 5024.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:301. Abstr. 4509.
- Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J* 2007;1(2 Suppl):41–54.
- Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:299. Abstr. 4503.
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
- Roigas J. Clinical management of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2008;7:593–600.