

# Современные аспекты лечения рака грудной железы у женщин: обмен опытом, последние научные данные, интерактивный диалог

**4-5** апреля в г. Ужгороде состоялись Научно-практическая конференция и школа-семинар с международным участием «Современные аспекты лечения рака грудной железы у женщин». В рамках форума ведущие специалисты из Украины, России и Грузии рассмотрели многообразие методов и подходов к лечению рака грудной железы (РГЖ), обсудили данные современных исследований, а также поделились собственным клиническим опытом в режиме интерактивного диалога.



О современной парадигме хирургического лечения РГЖ рассказал заведующий отделением хирургии Киевского городского клинического онкологического центра, доктор медицинских наук, профессор Николай Федорович Аникушко. По его словам, в последние годы наблюдается активное развитие системного лечения РГЖ в отношении как адъювантной, так и неoadъювантной терапии, появляются таргетные препараты, новые радиологические устройства и альтернативные источники излучения. Хирургическое лечение РГЖ сегодня характеризуется активным развитием органосохраняющих подходов. Изменения в хирургических подходах в последние годы коснулись 3 областей: хирургии самой опухоли, грудной железы в целом и хирургии аксиллярной области. Результаты лечения более 1300 пациенток с инвазивным РГЖ (2005, период наблюдения – 27 лет) показали, что эффективность терапии была наиболее высокой в группе женщин, у которых интраоперационно



определяли чистоту краев хирургической резекции. Другие исследования позволили констатировать, что у пациенток, у которых выявлены положительные лимфатические узлы, органосохраняющее лечение в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) более эффективно, чем мастэктомия. Показано, что при проведении органосохраняющего лечения хирург может удалить большой фокус опухоли с приемлемым косметическим эффектом. ЛТ позволяет контролировать субклинические опухоли, однако большую площадь опухоли невозможно контролировать без применения экстремальных доз облучения, что, в свою очередь, сопровождается неудовлетворительным косметическим результатом.

Докладчик подчеркнул, что оценка краев резекции и обеспечение их чистоты являются необходимыми условиями адекватного лечения. При подготовке к органосохраняющему лечению необходимо определять соотношение размера опухоли и размера грудной железы и в соответствии с этим соизмерять размер края (учитывая также, что последний следует увеличивать у больных после предоперационной химио- или гормональной терапии). Интраоперационно проводятся цитологическое исследование мазков-отпечатков с удаленного препарата, гистологическое исследование его замороженных срезов, а также инструментальное исследование краев полости во время операции с получением всех результатов до зашивания раны. Таким образом, морфолог в обязательном порядке должен быть членом хирургической бригады. При необходимости осуществляется дорезка (резекция) краев для обеспечения их чистоты. Помимо этого, профессор Н.Ф. Аникушко рассмотрел особенности хирургического лечения и выбора толщины края в зависимости от молекулярных особенностей опухоли и наличия факторов риска, а также непосредственные подходы к осуществлению хирургического

вмешательства для достижения наилучших клинических и эстетических результатов.



Лечение гормонозависимого РГЖ стало темой доклада руководителя химиотерапевтического отделения Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва, РФ), доктора медицинских наук Даниила Львовича Строяковского. Он отметил, что определение биологического подтипа опухоли является ключевым параметром при назначении гормонотерапии и существенно повышает требования к качеству работы патологической лаборатории. На основе определения экспрессии рецепторов к гормонам HER2 и Ki-67 выделяют люминальный тип А, люминальный тип В HER2-, люминальный тип В HER2+, нелюминальный (гормононегативный) HER2+, а также тройной негативный РГЖ.

При HR+ метастатическом РГЖ гормонотерапия является ключевым методом лечения, причем при раннем РГЖ адъювантная гормонотерапия остается важнейшим фактором снижения смертности. Первая линия лечения может быть разной и зависит от подтипа рака. При люминальном типе А, который обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом, высокой чувствительностью к гормональной терапии и умеренной – к химиотерапии (ХТ), эффективен селективный модулятор рецепторов эстрогенов тамоксифен. В дополнение к нему или вместо него при данном типе РГЖ часто применяют ингибиторы ароматазы (ИА). Следует учитывать, что прогрессирование заболевания на фоне терапии тамоксифеном сопровождается значимым снижением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Некоторые исследования показывают, что в 19,2% случаев при прогрессировании или рецидиве опухоли происходит усиление экспрессии рецепторов ErbB2. Гиперэкспрессия ErbB2-рецепторов с помощью различных механизмов способна усиливать резистентность опухоли к проводимой эндокринной терапии. Кроме того, у пациенток с развившейся эндокринной резистентностью возможна конверсия HER2-статуса. В связи с этим при прогрессировании заболевания крайне желательна повторная биопсия с проверкой на гормоночувствительность.

При люминальном типе В показаны ИА или фулвестрант. В случаях, когда не удается определить уровень экспрессии Ki-69 или иммунная окраска не подлежит корректной оценке из-за выраженного нарушения антигенной сохранности, индикатором люминального типа В может являться 3 степень злокачественности по Ноттингемской системе, что необходимо отмечать в заключении. Комбинация ИА с эверолимусом эффективна при HER2-люминальном типе В как в 1-й, так и во 2-й линии терапии. Данный тип РГЖ проявляет умеренную химиочувствительность и более восприимчив к ИА, чем к тамоксифену. При HER2+ люминальном типе В, который в целом характеризуется плохим прогнозом, необходима агрессивная тактика с применением комбинации гормональной и таргетной терапии (трастузумаб). Эффективность только гормонотерапии (особенно тамоксифеном) у таких больных, особенно у пациенток с высокой пролиферативной активностью опухоли, не выражена. Исследование TapDEM показало, что трастузумаб, добавляемый к анастрозолу, существенно увеличивает выживаемость пациенток с HER2+ и ER+ метастатическим РГЖ, удваивая время до прогрессирования заболевания и в 3 раза увеличивая частоту ответа на лечение. Более 15% больных, получавших комбинацию трастузумаба и анастрозола, жили без прогрессирования заболевания в течение 2 лет. Д.Л. Строяковский подчеркнул, что даже при более агрессивном HER2+ люминальном типе В прогноз существенно



улучшается при своевременном назначении соответствующего лечения.



Рассмотрению хирургических подходов к лечению местнораспространенного РГЖ посвятил выступление главный онколог Министерства здравоохранения Украины, профессор кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета, главный врач Донецкого областного противоопухолевого центра (ДОПЦ), доктор медицинских наук, профессор Игорь Евгеньевич Седиков. Переведение первично неоперабельных опухолей в операбельные, по его мнению, может эффективно достигаться благодаря применению селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВПХТ), которая обеспечивает высокую концентрацию дозы химиопрепаратов в опухолевом очаге и зонах регионарного метастазирования. На базе ДОПЦ под руководством академика Г.В. Бондаря разработаны оригинальные способы катетеризации артерий, представлено топографо-анатомическое обоснование проведения СВПХТ в бассейне внутренней грудной артерии. За период 1989-2012 гг. накоплен большой опыт СВПХТ в неoadъювантном режиме (n=1348) у пациенток с Т4b (73,3% больных), Т4c (14,9%), Т4d (9,5%) и Т4а (2,3%). В результате проведения СВПХТ у 88,6% больных опухоль была переведена в операбельное состояние, полный патологический ответ (pCR) достигнут у 13,1% пациенток, частичный – у 75,5%; частота полных и частичных морфологических регрессий опухоли достигала 24,4%. При использовании СВПХТ в паллиативном режиме (n=252) 3- и 5-летняя кумулятивная выживаемость достигала 47,4 и 31,9% соответственно. Обсуждаемый метод показывает хорошие результаты даже при использовании самых простых схем полихимиотерапии (ПХТ), применявшихся в те времена, когда исследование только было начато.

СВПХТ в неoadъювантном режиме показала высокую эффективность и у больных с деструктивными формами РГЖ (n=136, Т4cN0-2M0). На фоне программной криодеструкции экзофитного компонента опухоли, проводимой с целью циторедукции и контроля гемостаза, использовалась схема CMF (при отсутствии ответа добавляли антрациклины). Далее проводилась ЛТ в режиме классического фракционирования дозы. После оценки ответа выполнялась мастэктомия в радикальном объеме с последующим назначением адъювантной ПХТ и гормональной терапии. Больным контрольной группы выполнялась санитарная мастэктомия в радикальном объеме, далее проводилось аналогичное лечение. При оценке эффективности неoadъювантной терапии зарегистрированы pCR, частичный ответ и стабилизация процесса соответственно у 6, 59 и 21 пациентки исследуемой группы; прогрессирование заболевания отмечено в 6 случаях. Медиана выживаемости больных исследуемой и контрольной групп составила 35,5 и 13,9 мес соответственно. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в исследуемой группе достигли 93,4; 77,7 и 73,0% соответственно. Средняя продолжительность времени до появления метастазов в контрольной группе составила 7,9 мес, тогда как в исследуемой – почти в 2 раза больше (14,5 мес). Таким образом, проведение неoadъювантного комбинированного

лечения, включающего криодеструкцию опухоли и СВПХТ в бассейне внутренней грудной артерии, позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты терапии больных деструктивным РГЖ.



В работе конференции приняла участие делегация грузинских специалистов. Современным подходам к лечению РГЖ в Республике Грузия посвятил выступление президент Грузинской группы по изучению рака (Georgian Cancer Study Group), руководитель отдела опухолей грудной железы Университетского госпиталя Хечинашвили (г. Тбилиси), доктор медицинских наук Георгий Дзагидзе. Докладчик коснулся современных хирургических подходов, ЛТ и медикаментозного лечения. Он отметил, что большое внимание уделяется индивидуализации лечения с учетом прогностических факторов, локализации, биологических особенностей опухоли, возраста и сохранности менструальной функции, а также социального статуса пациентки и ее желаний. Уровень заболеваемости РГЖ в Грузии сопоставим с таковым в странах ЕС. На базе возглавляемой Г. Дзагидзе клиники проходят лечение около 20% всех больных РГЖ в республике. Рассматривая дальнейшие перспективы развития терапии РГЖ, докладчик подчеркнул значимость междисциплинарного подхода к лечению рака. Важно не только достичь высоких показателей выживаемости больных, но и обеспечить им достойное качество жизни и по возможности минимизировать отрицательные последствия лечения на другие органы и системы.

Участник Georgian Cancer Study Group Иван Кикнадзе охарактеризовал проводимые в республике научные исследования, а также ознакомил присутствующих с наиболее показательными клиническими случаями, отражающими опыт грузинских специалистов.



Современные подходы к ЛТ РГЖ были в фокусе внимания главного радиолога МЗ Украины, заведующей радиологическим отделением Донецкого областного противоопухолевого центра, доктора медицинских наук, профессора Натальи Григорьевны Семикоз. Больные РГЖ составляют основную контингент нуждающихся в ЛТ, и именно с воздействия на данную локализацию рака началось использование рентгеновского излучения в лечебных целях. При составлении плана ведения больных с опухолями грудной железы ЛТ должна учитываться обязательно. Выбор лечения зависит от целого ряда прогностических факторов. По срокам проведения и целям ЛТ делится на предоперационную, интраоперационную и послеоперационную, а также внутритканевую и самостоятельную. Выступающая рассмотрела особенности проведения курсов ЛТ и используемых доз в зависимости от преследуемых целей (гибель наиболее агрессивных клеток опухоли, воздействие на лимфатические узлы, достижение абластики, перевод из неоперабельной формы в операбельную и т. д.). В связи с этим трудно переоценить значимость тесного взаимодействия между хирургами, лучевыми терапевтами, химиотерапевтами и, по возможности, морфологами для достижения лучших терапевтических результатов. Кроме того, профессор Н.Г. Семикоз выделила актуальные материально-технические проблемы, с которыми сталкивается сегодня украинская радиологическая служба.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской академии последилового образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев избрал темой выступления рассмотрение подходов к неoadьювантной терапии РГЖ. По его словам, при операбельном РГЖ она должна рассматриваться для всех больных, имеющих показания к адьювантной ХТ, вне зависимости от размеров опухоли. Ее проведение позволяет предсказать эффективность адьювантного режима и повышает вероятность осуществления органосохраняющего хирургического лечения. При назначении неoadьювантной терапии следует учитывать возраст больной, сохранность менструальной функции, размеры опухоли и наличие метастазов в лимфатических узлах, степень злокачественности, уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также HER2-статус. К сожалению, в Украине рутинно не определяются мутации BRCA1, хотя это значимо для определения подхода

к терапии. Так, при наличии данной мутации эффективны препараты платины, а также даже при малых размерах опухоли не показано органосохраняющее лечение (что является основной целью проведения неoadьювантной терапии). Оптимальная продолжительность неoadьювантной терапии не определена, в разных исследованиях она составляет от 8 до 36 нед. У одних больных клиническая эффективность достигается быстро, у других требуется длительная терапия.

Неoadьювантные режимы с использованием таргетных препаратов у больных HER2+ РГЖ активно изучаются, сегодня можно найти 70 исследований с использованием трастузумаба. Так, в испытании NeoALTTO сравнивались режимы лапатиниб + паклитаксел, трастузумаб + паклитаксел, а также лапатиниб + трастузумаб + паклитаксел. В исследовании NEOSPHERE комбинация трастузумаба и пертузумаба (двойная блокада) в сочетании с доцетакселом позволила достичь рCR у 45,8% больных. По мнению ведущих мировых



экспертов, в указанных исследованиях первичные конечные точки были успешно достигнуты, а самым перспективным подходом в лечении HER2+ РГЖ является сочетание антрациклинов и таксанов с трастузумабом, пертузумабом. Двойная блокада HER2 показала высокую эффективность и вскоре может стать абсолютным стандартом лечения. В настоящее время также исследуется возможность применения препарата T-DM1 в неoadьювантной терапии. В то же время по крайней мере треть больных не достигают рCR даже при использовании двойной блокады в сочетании с ХТ. В отсутствие рCR отдаленный прогноз в целом хуже, однако при определенной генной сигнатуре (OncoType Dx) может быть благоприятен. Изменения в опухоли после неoadьювантной терапии способны с большой вероятностью предсказать долгосрочный прогноз. При недостаточном эффекте указанного лечения повышается риск локорегионарного рецидива.

Основным преимуществом неoadьювантной терапии считают увеличение частоты органосохраняющих операций, но они показаны не всем больным; поэтому в качестве основного преимущества данного подхода докладчик назвал возможность проводить коррекцию адьювантного лечения после радикальной операции. В отсутствие эффекта, в том числе при резидуальной опухоли, адьювантная ХТ не проводится. Самым важным прогностическим фактором является наличие микрометастазов в лимфатических узлах после неoadьювантной терапии. По мнению международной группы экспертов, возможности неoadьювантной терапии сегодня исчерпаны не полностью и требуют дальнейшего изучения.



Доклад «Современная химиотерапия рака грудной железы» представил заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик. Он рассмотрел историю развития разных режимов адьювантной ХТ РГЖ, обсудил результаты исследований I поколения, в которых изучались режимы CMF, AC, и II поколения, в которых изучались разные комбинации с участием доцетаксела или паклитаксела в последовательном либо одновременном применении. Известно, что в общей группе больных таксаны в режимах ХТ РГЖ более предпочтительны, чем антрациклины и CMF. Для доцетаксела оптимальным режимом является применение 1 раз в 3 нед, для паклитаксела – еженедельно в течение 12 нед. В целом на сегодня применению доцетаксела посвящено более 8 тыс. научных работ. В настоящее время исследуются комбинации, где интервал между введениями снижается с 3 до 2 нед (ASCO, 2012). На современном этапе развития онкологии при назначении

ХТ необходимо исходить из молекулярных особенностей опухоли. Проведение иммуногистохимического исследования перед началом лечения позволяет прогнозировать эффективность последнего и избежать неоправданного назначения препаратов, в частности, позволяет ограничиться использованием гормонотерапии при соответствующем молекулярном профиле опухоли. При ХТ в случае HER2+ РГЖ в исследованиях показано существенное преимущество комбинаций с включением антрациклинов (эпирубицина) по сравнению с CMF, тогда как при HER2- РГЖ преимущество антрациклинов отсутствует. Доцетаксел является идеальным партнером для трастузумаба при HER2+ РГЖ. По мнению Я.В. Шпарика, с точки зрения влияния на показатели длительного выживания в ХТ РГЖ целесообразно использовать наиболее эффективные цитостатики для предотвращения развития метастазов, а не рассматривать их в качестве резерва для применения при развитии метастатической болезни. Кроме того, выступающий кратко рассмотрел практические аспекты введения химиопрепаратов.



Рассмотрению тактики лечения больных РГЖ с учетом поражения костного мозга посвятил выступление руководитель отдела радиоиндуцированных онкологических заболеваний Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Александрович Литвиненко. По данным собственных исследований, представленных докладчиком, у 52,1% больных РГЖ в костном мозге выявляются атипичные опухолевые клетки. Показано, что появление опухолевых клеток в костном мозге может сопровождаться или не сопровождаться изменением кроветворения и в любом случае является показателем неблагоприятного прогноза. Каков же оптимальный подход к лечению таких больных? Исследование, проведенное под руководством профессора А.А. Литвиненко, позволило подтвердить предположение о том, что наличие атипичных клеток в костном мозге требует индивидуальной коррекции схемы лечения. Таким больным проводилось назначение неoadьювантной терапии по схемам CMF, AC, FAC, далее осуществлялось хирургическое вмешательство, выбор которого зависел от размеров и локализации первичной опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, гистологической формы опухоли. Адьювантная ХТ проводилась с учетом данных исследования костного мозга в динамике до максимально возможной элиминации в нем опухолевых клеток. При резистентности опухолевых клеток к выбранному режиму ПХТ и в случае высокого их содержания в костном мозге проводили коррекцию с использованием в схемах полусинтетических антрациклинов, препаратов платины и таксанов. В зависимости от состояния костномозгового кроветворения осуществлялась коррекция доз химиопрепаратов. В качестве группы сравнения выступали больные, у которых не определялось наличие атипичных опухолевых клеток в костном мозге, получавшие стандартное лечение согласно протоколам. Предложенный авторами подход к терапии позволил достичь 5-летней выживаемости 61,1% при наличии атипичных клеток в костном мозге; в группе больных без поражения регионарных лимфатических узлов (N0) данный показатель достигал 68,2%. В группе пациенток, которым не проводилось исследование костного мозга, 5-летняя выживаемость составила 36,2%. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения стеральной пункции больным РГЖ и учета полученных результатов при определении подходов к лечению.



На актуальных аспектах терапии сопровождения у больных РГЖ остановился заведующий отделением гематологии и онкологии подростков и взрослых ФГУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Вадим Вадимович Птушкин. Он рассмотрел вопросы профилактики и лечения фебрильной нейтропении, профилактики развития рвоты, современные подходы к лечению анемии у больных РГЖ, а также особенности воздействия различных режимов ХТ. Последняя, как отметил докладчик, может быть более опасной, чем само заболевание, в связи с развивающимися нежелательными лекарственными явлениями. Тяжелая переносимость

Продолжение на стр. 12.

# Современные аспекты лечения рака грудной железы у женщин: обмен опытом, последние научные данные, интерактивный диалог

Продолжение. Начало на стр. 10.

лечения нередко приводит к необходимости снижения его интенсивности, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на отдаленных результатах. В частности, показано, что поддержание запланированной интенсивности лечения увеличивает общую выживаемость при РГЖ (G. Bonadonna, 2005). В итоге можно говорить о том, что адекватная терапия сопровождения, позволяющая предупредить, облегчить и компенсировать состояния, развивающиеся под воздействием ХТ, является полноправным компонентом комплексного лечения, влияя не только на его переносимость, но и на общую его эффективность и прогноз. В борьбе за жизнь пациента врачи часто недооценивают значимость профилактики осложнений и обеспечения достойного качества жизни больных во время лечения.

Хотя все большее количество таргетных препаратов не имеет выраженной токсичности, в частности гематологической, более 90% больных РГЖ сегодня получают классические цитостатики, в том числе в комбинации с таргетными средствами. Одной из важных проблем также является рост антибиотикорезистентности; лечение инфекций, возникающих на фоне ХТ, становится все более сложной и затратной задачей. В целом материалы доклада профессора В.В. Птушкина, затрагивающего самые разные аспекты терапии сопровождения и ее возможностей, заслуживают отдельной публикации.



Опыт Ужгородского городского онкологического центра в лечении РГЖ у беременных представил заведующий кафедрой онкологии и радиологии Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук, профессор Евгений Степанович Голько. По его словам, РГЖ, впервые выявляемый на фоне беременности, ранее рассматривался как однозначное показание к ее прерыванию. Средний срок беременности, при котором выявляется патология, составляет 17-25 нед. Большинство опухолей – внутрипротоковые карциномы больших размеров с высокой степенью инфильтрации; около 70% таких опухолей имеют негативный гормонорецепторный статус. Частота гиперэкспрессии HER2 составляет 25-50%.

Докладчик отметил, что в течение последних 30 лет назначение специфического лечения без прерывания беременности практикуется в ведущих клиниках мира. Возможность лечения на любом сроке беременности основывается на отсутствии терапевтического эффекта аборта. При I и II стадиях РГЖ достаточно проведения хирургического лечения на любых сроках беременности. Адекватная ЛТ откладывается на послеродовой период. Назначение таргетной терапии при HER2+ статусе также откладывается на послеродовой период ввиду отсутствия научных данных о влиянии трастузумаба на плод. Проведение адьювантной ХТ допустимо при согласии пациентки после 14 нед беременности и

чаще всего сопровождается незначительными функциональными нарушениями или внутриутробной задержкой роста плода, наступлением преждевременных родов. Ужгородский городской онкологический центр имеет опыт лечения пациентки 28 лет, у которой во II триместре беременности выявлен HER2+ РГЖ T2N0M0. После верификации диагноза и отказа больной от прерывания беременности ей была проведена радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. На фоне беременности больной проведено 4 курса ХТ по схеме АС. Далее выполнены кесарево сечение с рождением здорового ребенка, экстирпация матки с придатками. В послеродовом периоде проведено еще 2 курса ХТ (АС) и назначена терапия ИА, которая продолжается до настоящего времени.

Второй день форума был посвящен практическим аспектам лечения РГЖ: в рамках школы-семинара в интерактивном режиме обсуждались интересные клинические случаи, специфика выполнения хирургических операций, особенности диагностики, применения таргетных и химиопрепаратов у конкретных больных, детали зарубежных консенсусов по лечению РГЖ и т. д. Таким образом, участники конференции получили прекрасную возможность обменяться опытом и поучаствовать в научных дискуссиях в теплой атмосфере профессионального общения.

Подготовила Катерина Котенко

Фото автора

UA.PA. HER.2013.04.01

3

## Последовательная химиоиммунотерапия флударабином, митоксантроном и циклофосфамидом с последующей консолидацией алемтузумабом при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе

Четкие рекомендации по лечению Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-ПЛЛ) до сих пор не разработаны. Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность полихимиотерапии и ее комбинации с алемтузумабом – наиболее эффективным на сегодня монотерапевтическим средством лечения Т-ПЛЛ.

**Методы.** В проспективном многоцентровом исследовании II фазы оценивали ответ на лечение, выживаемость, токсичность новой схемы у ранее леченных (n=9) и нелеченных (n=16) пациентов с Т-ПЛЛ. После индукционной терапии флударабином, митоксантроном и циклофосфамидом (FMC; до 4 циклов) следовала консолидация алемтузумабом (А) на протяжении 12 нед.

**Результаты.** Из 25 пациентов, получивших FMC, 21 больному был назначен алемтузумаб. Общая частота ответа на FMC составила 68%, в том числе 6 полных ремиссий, верифицированных исследованием костного мозга, и 11 частичных ремиссий. Консолидация алемтузумабом повысила частоту ответа до 92% (12 полных и 11 частичных ремиссий). Медиана общей выживаемости после терапии FMC-А составила 17,1 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 11,9 мес. Последний показатель был несколько ниже у пациентов с высокой экспрессией онкопротеина Т-клеточного лейкоза 1. Наиболее частыми побочными реакциями 3-4 степени тяжести были проявления гематологической токсичности. Исключительно у пациентов, получивших консолидацию алемтузумабом, отмечено 13 случаев реактивации цитомегаловирусной инфекции, из которых 8 были клинически значимыми.

**Выводы.** FMC-А является эффективной и безопасной схемой лечения Т-ПЛЛ.

Hopfinger G., Busch R., Pflug N. et al. Sequential chemioimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer*. Опубликовано онлайн 19 марта 2013 г.

## Употребление алкоголя до и после диагноза рака грудной железы: влияние на выживаемость, кардиоваскулярные заболевания и другие исходы

Употребление алкоголя ассоциируется с повышенным риском развития рака грудной железы (РГЖ). Цель исследования – изучить связь между употреблением алкоголя и выживаемостью больных РГЖ.

**Методы.** Употребление алкоголя до и после установления диагноза РГЖ проанализировали у 22 890 женщин с впервые установленным диагнозом РГЖ в возрасте от 20 до 79 лет.

**Результаты.** На протяжении медианы наблюдения 11,3 года после установления диагноза было зарегистрировано 7780 случаев смерти, в том числе 3483 случая смерти от РГЖ. Умеренное употребление алкоголя до диагноза умеренно ассоциировалось с болезньюспецифической выживаемостью: по сравнению с отсутствием употребления алкоголя ОР составил 0,93 (95% ДИ 0,85-1,02), 0,85 (95% ДИ 0,75-0,95), 0,88 (95% ДИ 0,75-1,02) и 0,89 (95% ДИ 0,77-1,04) для  $\geq 2$ , 3-6, 7-9 и  $\geq 10$  доз алкоголя в неделю соответственно (1 доза = 20 г этанола). Употребление алкоголя после диагноза с болезньюспецифической

заболеваемостью не ассоциировалось: по сравнению с отсутствием употребления алкоголя ОР составил 0,8 (95% ДИ 0,61-1,27), 0,80 (95% ДИ 0,49-1,32), 1,01 (95% ДИ 0,55-1,87) и 0,83 (95% ДИ 0,45-1,54) для  $\geq 2$ , 3-6, 7-9 и  $\geq 10$  доз алкоголя в неделю соответственно.

От типа алкогольного напитка результаты не зависели. У женщин, употреблявших алкоголь в умеренных количествах до и/или после установления диагноза, отмечались лучшие показатели кардиоваскулярной и общей выживаемости по сравнению с пациентками, которые алкоголь не употребляли.

**Выводы.** В целом употребление алкоголя до диагноза не ассоциировалось с болезньюспецифической выживаемостью, однако была выявлена благоприятная тенденция при умеренном употреблении. Употребление алкоголя после диагноза с болезньюспецифической выживаемостью не коррелировало. Результаты исследования указывают на возможную пользу от умеренного употребления алкоголя женщинами с РГЖ для снижения кардиоваскулярной и общей смертности.

Newcomb P.A., Kampman E., Trentham-Dietz A. et al. Alcohol Consumption Before and After Breast Cancer Diagnosis: Associations With Survival From Breast Cancer, Cardiovascular Disease, and Other Causes. *J Clin Oncol.* Опубликовано онлайн 8 апреля 2013 г.

## Амиодарон и риск рака

Целью исследования было оценить риск развития рака у пациентов, получающих амиодарон.

**Методы.** Популяционное когортное исследование провели при помощи Тайваньской национальной базы данных медицинского страхования. В анализ включали пациентов без злокачественных новообразований в анамнезе, которым в период 1997-2008 гг. был назначен амиодарон. Для сравнения заболеваемости раком в исследуемой когорте и в общей популяции рассчитывали скорректированный ОР. Для оценки взаимосвязи между кумулятивными стандартными суточными дозами амиодарона и риском развития рака использовали многомерную регрессионную модель Кокса.

**Результаты.** В исследование включили 6418 пациентов; медиана длительности наблюдения составила 2,57 года. Злокачественные новообразования были диагностированы у 280 больных. Риск развития рака повышался с граничной статистической значимостью (скорректированный ОР 1,12; 95% ДИ 0,99-1,26; p=0,067). У мужчин повышение риска было несколько более выраженным (скорректированный ОР 1,18; 95% ДИ 1,02-1,36; p=0,022). В общей когорте пациентов и у больных мужского пола, получивших за первый год лечения >180 стандартных суточных доз амиодарона, скорректированный ОР составил 1,28 (95% ДИ 1,0-1,61; p=0,046) и 1,46 (95% ДИ 1,11-1,89; p=0,008) соответственно. После поправки на пол, возраст и сопутствующие заболевания скорректированный ОР составил 1,98 (95% ДИ 1,22-3,22; p=0,006) для верхнего терциля по кумулятивным стандартным суточным дозам по сравнению с нижним терцилем.

**Выводы.** Результаты исследования указывают на то, что лечение амиодароном может ассоциироваться с повышенным риском развития злокачественных новообразований, в большей степени мужчин, при этом данный эффект является дозозависимым.

Yi-Fong Su V., Yu-Wen Hu, Kun-Ta C. et al. Amiodarone and the risk of cancer. *Cancer*. Опубликовано онлайн 8 апреля 2013 г.

Подготовил Алексей Терещенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ