IV ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
7 – 9 сентября 2017 г., г. Сочи
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОМАММОЛОГОВ

# Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ СЕНТЯБРЬ 2017 №4 (23)

**слово редактора**

**Николай Владимирович ЖУКОВ**

Д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России

## Дорогие читатели!

Перед вами номер нашей газеты, выпуск которого приурочен к IV Всероссийскому конгрессу Российского общества онкомаммологов (РООМ) в Сочи. Это знаковое отраслевое мероприятие проводится уже в 4-й раз, и с каждым годом оно привлекает все больше и больше делегатов как из всех регионов нашей страны, так и из-за рубежа.

Именно поэтому в номер мы включили актуальные материалы, освещающие проблемы в области онкомаммологии. В частности, проф. В.Ф. Семиглазов в своем интервью рассказал об отечественных и мировых тенденциях в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ), а Г.М. Манихас поделился своим видением и результатов введения массового применения маммографии, и проблем диагностики РМЖ.

Одна из самых актуальных тем, обсуждаемых в мировом сообществе онкологов, — применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в терапии РМЖ. Мы не смогли обойти стороной эту тему и представляем вашему вниманию большой обзорный материал.

Среди других тем номера отмечу материал об эволюционной онкологии и использовании математических алгоритмов в онкологической практике, а также небольшое интервью нобелевского лауреата Джеймса Уотсона — все это, как мы надеемся, привлечет внимание и будет интересно для наших читателей.

Приятного чтения!

# РООМ: пути развития

О достижениях и перспективах Российского общества онкомаммологов (РООМ) журналисту «Онкология Сегодня» рассказал исполнительный директор РООМ, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Руслан Маликович Палтуев.

**Руслан Маликович ПАЛТУЕВ**

Исполнительный директор РООМ, к.м.н., с.н.с. хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

### РЕКОМЕНДАЦИИ РООМ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА ЗАРУБЕЖНОМ МЕРОПРИЯТИИ

Хочу начать с события, которое позволяет оценить достижения в одном из направлений нашей деятельности. В этом году мы уже во 2-й раз посетили в качестве участников международную конференцию по раку молочной железы St. Gallen в Вене. В рамках этого мероприятия РООМ представило рекомендации по терапии и диагностике рака молочной железы (РМЖ), и у наших зарубежных коллег появилась возможность с ними ознакомиться. Мы перевели на английский язык рекомендации по раку ранних стадий и по метастатическому РМЖ. Могу не без гордости отметить, что к нашим рекомендациям на конференции был проявлен живой интерес, зарубежные коллеги хотели больше узнать о работе РООМ, о чем можно судить и по росту посещаемости нашего официального сайта, на котором возросла активность не только со стороны наших соотечественников, но и представителей разных стран ближнего и дальнего зарубежья.

Рекомендации РООМ построены на научно-обоснованном опыте лечебно-ориентированных групп, благодаря которому мы назначаем терапию исходя из начальных характеристик пациента. Эта работа началась еще в 2012 г., и все это время непрерывно поступают новые данные.

Кроме того, мы подготовили несколько научно-исследовательских проектов, обсудили их с коллегами в рамках круглых столов, а затем провели по ним непосредственно сбор, статистическую обработку и анализ данных. Результаты были опубликованы в виде статей, переведены на английский язык и также представлены на уже упомянутой конференции St. Gallen. При этом мы считаем, что содержательность научных работ не всегда связана с их фундаментальностью. В идеале, они должны вносить вклад и в практическую медицину. Поэтому мы не только докладываем о своих исследованиях на международных конференциях, но и подробно изучаем их на всех наших мероприятиях, которых в календаре общества онкомаммологов не менее 14 в год.

### НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ: ВОВЛЕКАЕМ РЕГИОНЫ

Все мероприятия РООМ мы стараемся начинать с блока, посвященного научно-исследовательским работам нашего общества. Эти работы вызывают большой отклик у представителей регионов. И дело не только в том, что наши работы отвечают на многие вопросы региональных специалистов — сотрудники центров сами хотят принимать участие в этой исследовательской деятельности. Поэтому во время мероприятий РООМ к нам часто обращаются коллеги из различных регионов Российской Федерации с просьбами принять участие в исследованиях. Для этого достаточно наличие группы пациентов и предоставления данных о них, которые мы рассматриваем и статистически обрабатываем. Таким образом все больше коллег из различных регионов вовлекается в научную работу, в том числе и в наблюдательные исследования, которые не менее важны и в практической медицине. Это огромный и весьма трудоемкий раздел работы, и я рад, что у нас уже есть завершенные проекты в этой области. Безусловно, данная работа невозможна без вовлеченности руководителей научно-клинических центров. Хочется еще раз поблагодарить их и отметить, что соглашения, заключенные между РООМ и научно-клиническими центрами, не остались только на бумаге — они по-настоящему работают, и наше сотрудничество идет очень активно.

### ШКОЛЫ ПО РМЖ — РЕГИОНАМ

Есть еще одна крайне важная сфера деятельности РООМ — это образовательные проекты. Мы активно участвуем в системе медицинского образования: наши представители регулярно выезжают в разные регионы для проведения школ по РМЖ, по результатам которых слушатели получают баллы непрерывного постдипломного образования. Базовая программа такой школы состоит из трех основных блоков: завершенные научно-исследовательские работы, актуальные вопросы терапии, научные работы, которые ведутся в регионе. При проведении школ мы учитываем тот немаловажный факт, что в разных регионах Российской Федерации подходы к лечению РМЖ разные. И в основном это связано с конкретной экономической ситуацией.

Школы РООМ пользуются большой популярностью у специалистов в регионах. Они активно поддерживаются руководством, а мы в свою очередь обязательно извещаем об их проведении комитеты здравоохранения. Искренне надеемся, что наша образовательная деятельность вносит заметный вклад не только в научную жизнь, но и в практическую работу коллег из региональных центров.

> С сентября по декабрь 2017 г. РООМ проводит 7 школ по актуальным вопросам маммологии. Следите за расписанием на сайте Общества.

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПОМОЩЬ СПЕЦИАЛИСТУ

Улучшение результатов терапии РМЖ возможно в основном за счет внедрения новых методов лечения, повышения качества диагностики, а также получения валидных данных и их адекватной оценки. Это аксиома. Но, как отмечено выше, здесь не обходится без влияния экономической ситуации в каждом конкретном регионе. Поэтому мы уже 2-й год проводим тщательный фармакоэкономический анализ наших рекомендаций, чтобы у всех специалистов появился инструмент для подсчета стоимости назначенного ими лечения.

Причем представители регионов могут сравнить стоимость и эффективность старых методов терапии с новыми и высокотехнологичными, воспользоваться объективной оценкой результатов лечения.

Мы также хотим, чтобы наш фармакоэкономический анализ дал возможность каждому руководителю медицинского учреждения самостоятельно вычислить и проанализировать распределение бюджета.

### ВЫБОР ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАЗРАБОТОК — АБСОЛЮТНАЯ ПРОЗРАЧНОСТЬ

Нельзя не сказать о том, что РООМ растет. Мы получаем хорошую обратную связь, и количество активных членов общества год от года увеличивается. Все больше людей понимает, что РООМ — это серьезное ключевое профессиональное сообщество.

Мы же стараемся смотреть в будущее и активно занимаемся перспективными разработками. Наша организация получает тезисы от наших членов из разных регионов Российской Федерации: как правило, это 30–40 работ в год. Они не проходят первичный отбор, мы размещаем их на сайте РООМ, где каждый член организации может голосовать за понравившийся им тезис.

Кроме того, тезисы размещены анонимно, и у голосующего нет возможности выбрать конкретного автора: то есть никто, кроме самих членов РООМ, не может повлиять на результаты голосования.

На следующем этапе мы отбираем наиболее значимые работы на конкурсе Всероссийского конгресса РООМ. И снова все члены РООМ, присутствующие на мероприятии, имеют право голоса. Они отмечают в списке всего один тезис, и побеждает автор, набравший простое большинство голосов.

Конкурс, который проходит в последний день конгресса, привлекает не меньше внимания, чем работа конгресса в первые 2 дня. И, что важно, у нас весьма серьезные призовые гранты для победителей. Но даже те работы, которые не вошли в первую тройку, все равно привлекают интерес, их авторы принимают участие в пленарных заседаниях нашего общества — как правило, в регионах. В дальнейшем мы можем предложить им участие в наших научно-исследовательских проектах.

# Онкомаммология. Задачи на сегодня

Корреспондент «Онкологии Сегодня» в преддверии IV ежегодного Всероссийского конгресса Российского общества онкомаммологов (РООМ) задал несколько вопросов об актуальных проблемах этого раздела онкологии президенту РООМ Владимиру Федоровичу Семиглазову.

**Владимир Федорович СЕМИГЛАЗОВ**
Д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки России, зав. научным отделом опухолей репродуктивной системы, научный руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в Санкт-Петербурге, врач высшей категории

**— Владимир Федорович, какие мероприятия в сфере онкомаммологии Вы бы отметили в 2017 году?**

— В марте 2017 г. в Вене проходила 15-я международная конференция St. Gallen, посвященная раку молочной железы (РМЖ). Нашу страну представляло Российское общество онкомаммологов, которое продемонстрировало результаты некоторых своих научных работ. Традиционно конференция была завершена отбором наиболее эффективных методов лечения РМЖ, которые затем ложатся в основу практических руководств на ближайшие 2 года. В голосовании участвуют 50 наиболее признанных экспертов из разных стран мира. Я, как представитель Восточной Европы и стран СНГ, вхожу в их число с 2005 г.

В июне в Санкт-Петербурге прошел III международный онкологический форум «Белые ночи», в рамках которого на сессии онкомаммологов были представлены наиболее перспективные отечественные работы.

И, конечно, назову нынешний IV Всероссийский конгресс РООМ в Сочи, где зарегистрировались делегаты практически из всех регионов России и некоторых стран зарубежья.

**— Какие основные тенденции, проявившиеся в темах докладов, Вы бы отметили?**

— Основной темой на конференции St. Gallen стала эскалация и деэскалация лечения. Обсуждалось, в каких ситуациях необходимо расширять объем лечения, а в каких ограничиться менее агрессивными методами, менее токсичной терапией и так далее. С этой точки зрения оценивались и существующие ныне хирургические методы лечения, и химио-, и радио-, и гормональная терапия.

Если говорить о хирургическом направлении, то в медицинском сообществе Европы и США прослеживается явная тенденция в сторону сужения объема операции, по возможности, до органосохраняющей, с биопсией «сигнальных» лимфатических узлов (ЛУ). Имеется в виду удаление 1–2 подмышечных ЛУ вместо полной диссекции всех уровней, приводящей к ограничению функции плечевого сустава, болезненности и отеку верхних конечностей.

**— Насколько отечественные тенденции соответствуют мировым?**

— Принципиально соответствуют. Например, в нашем центре это направление развивается уже более 10 лет. Сейчас в ряде случаев, когда пациентке изначально показана обширная радикальная операция, благодаря неоадъювантной терапии опухоль удается «перевести» в более раннюю стадию, при которой эффективна органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией и химиогормональным лечением.

Таким образом реализуется принцип деэскалации: раньше средний курс лучевой терапии продолжался 1,5 мес, а в настоящее время целесообразной считается длительность в 15–16 дней. Иногда при опухолях начальных стадий удается ограничиться только интраоперационной лучевой терапией или брахитерапией. Лучевая терапия после радикальных операций в настоящее время применяется только при опухолях больших размеров (более 5 см) и при поражении 4 ЛУ и более.

**— А какова сейчас ситуация с гормонотерапией?**

— Вообще, 70% злокачественных новообразований молочной железы — гормонозависимые, с экспрессией рецепторов стероидных гормонов. Казалось бы, в таких случаях достаточно одной гормонотерапии, однако на практике не все подобные опухоли чувствительны к препаратам. Именно поэтому сейчас идет активная разработка методов и маркеров определения истинной гормональной зависимости. Наибольшей точностью здесь обладают молекулярно-генетические тесты.

**— Применяются ли такие тесты в России?**

— К сожалению, массовое применение методов молекулярной генетики в большинстве стран пока почти невозможно из-за высокой стоимости. Молекулярные тесты Oncotype DX, MammaPrint, PAM 50 стоят от 2 до 4 тыс. евро.

**— Есть ли альтернативы и каковы они?**

— Специалисты, участвовавшие в конференции St. Gallen, признают, что стандартные иммуногистохимические тесты достаточно надежные. Это определение уровня рецепторов стероидных гормонов и степени пролиферации. Кроме того, оценивается стадия заболевания, возраст. И даже при таком наборе средств многих пациенток теперь можно избавить от необходимости удаления или подавления функции яичников с целью прекращения вредного эффекта эстрогенов. Они получают нетоксичный препарат тамоксифен, что зачастую позволяет без серьезных осложнений избежать рецидива опухоли.

Пациенткам старшей возрастной категории (в постменопаузе) терапия проводится главным образом ингибиторами ароматазы. Они резко снижают уровень эстрогенов и поэтому достаточно эффективные.

Другая проблема — это первичная или приобретенная резистентность к гормонотерапии. В последнее время предлагаются различные препараты для ее преодоления (ингибиторы mTOR, циклин-зависимых киназ 4/6 и так далее), но пока не разрешен вопрос их стоимости и доступности.

**— Какие еще наиболее острые задачи онкомаммологии Вы бы назвали?**

— Еще один актуальный для онкомаммологов вопрос — это наиболее агрессивные опухоли, в частности HER2-экспрессирующие (для лечения которых применяется трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин). В России в последнее время достигнут заметный прогресс в лечении таких опухолей: значительно возросли показатели выживаемости пациенток как с опухолями на ранних стадиях, так и с распространенным РМЖ.

Вместе с тем, для всех стран остается сложной проблемой терапия так называемых трижды негативных опухолей: гормононезависимых, не экспрессирующих HER2 и при этом высокоагрессивных.

В таких ситуациях для онкологической практики сложно предложить что-то иное, кроме химиотерапии, включающей таксаны, антрациклины и, при наличии мутации в генах BRCA, препараты платины. Но тем не менее постоянно продолжаются исследования и клинические испытания новых препаратов.

**— Насколько такой тип опухолей распространен?**

— Трижды негативные опухоли составляют не более 15% всех случаев РМЖ. Тем не менее из-за неудовлетворительных результатов их лечения (особенно III–IV стадии) проблема остается очень серьезной. На создание методов терапии опухолей этого типа сейчас направлены усилия специалистов во всех странах мира. Отмечено, что некоторые генетические подтипы новообразований проявляют наибольшую чувствительность к иммунотерапевтическим средствам, но стандартной схемы лечения данного подтипа РМЖ пока не разработано.

Раньше основной упор при разработке иммунологических препаратов делался на лечение меланомы, РМЖ занимались в меньшей степени, так как рассчитывали главным образом на гормонотерапию и химиотерапию.

Я полагаю, что мы можем рассчитывать на успех в этой области: проблема активно исследуется, в том числе в нашей стране работают или открываются соответствующие отделы в исследовательских институтах.

Продолжающиеся исследования химиопрофилактики рака, первичной (патогенетической) профилактики, базирующейся на выявленных эпидемиологических особенностях РМЖ, практическое внедрение скрининга, а также планирование местного и системного лечения, основанного на биологическом многообразии заболевания, — все это дает основания надеяться на дальнейшее снижение смертности от РМЖ.

НОВОСТИ

## Анализ генома помогает в лечении рака молочной железы

В университете Пенсильвании (США) обнаружена связь чувствительности рака молочной железы (РМЖ) к химиотерапии с мутацией генов BRCA1/2. Теперь кроме оценки рисков и профилактики заболевания генетическое картирование будет использоваться в формировании схемы лечения.

Исторически считалось, что все опухоли, связанные с мутациями BRCA1/2, теряют гетерозиготность (LOH+). Исследователи с удивлением обнаружили, что это не относится к весьма большому проценту пациентов с РМЖ. Кроме того, выяснилось, что эффективность лечения у пациентов с опухолями, сохранившими гетерозиготность (LOH-), выше. Оценивались 160 эпизодов РМЖ и яичников, ассоциированных с мутациями BRCA1 и BRCA2 (на сегодняшний день — крупнейшее исследование такого рода). Изучались вторичные изменения генома.

Пациенты LOH- демонстрировали лучшую выживаемость на фоне химиотерапии препаратами платины, чем группа пациентов LOH+. У последних, по мнению исследователей, опухолевые клетки имели «дублирующий контур» ДНК, позволяющий им восстанавливаться после химиотерапии.

«Идентификация статуса LOH для носителей мутантных BRCA1/2 может быть полезна для прогнозирования риска первичной резистентности к ДНК-разрушающим агентам, таким как платина, что имеет важные последствия для лечения пациентов с этими мутациями», — заявил руководитель исследования Кара Н. Максвелл. Полученные данные, по мнению исследователей, смогут существенно повлиять на выживаемость пациентов с генетической предрасположенностью к РМЖ и изменить ряд протоколов лечения.

Подготовил **Александр Степанов**

# Диспансеризация и специализация

## О новостях в области онкомаммологии за последний год, массовом применении маммографии и успехах диспансеризации мы побеседовали с председателем Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ Георгием Моисеевичем Манихасом.

**Георгий Моисеевич МАНИХАС**

Д.м.н., хирург-онколог, зав. кафедрой ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ, Санкт-Петербург

**— Георгий Моисеевич, год назад в своем интервью, говоря об особенностях российских стандартов по онкомаммологии, Вы упомянули, что на конгрессе РООМ в Сочи будет целая сессия, посвященная фармакоэкономическому анализу рекомендаций РООМ. Можно ли подробно рассказать о результатах этой сессии?**

— Да, эти вопросы стояли на национальном конгрессе и на съезде онкологов в Уфе. Но пока я бы не стал говорить об этом подробно, данный анализ находится в стадии внутреннего обсуждения. Но нужно сказать, что вопросы женского здоровья стали приоритетными и в Государственной думе Российской Федерации, и в Законодательном собрании Санкт-Петербурга, они решаются на уровне правительства Санкт-Петербурга, на Координационном совете.

Наверное, те вопросы, которые мы поднимали на наших съездах, о том, что заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) — это очень серьезная проблема, заставили политиков пристально рассматривать их уже в рамках своей деятельности. Думаю, что в ближайшее время проблема РМЖ будет одной из основных при разработке новых программ по онкологии в нашей стране.

**— Традиционный вопрос о новостях. Что нового появилось в диагностике и лечении РМЖ за последний год? Были ли «прорывные» статьи? Можно ли говорить о прогрессе в иммунотерапии РМЖ?**

— К сожалению, можно сказать, что именно в области РМЖ за последний год не произошло ничего прорывного и революционного как в области диагностики, так и лечения. Поэтому единственным на сегодняшний день эффективным средством ранней диагностики РМЖ (по сути ключевым в борьбе с этим видом рака) остается ультразвук и традиционная маммография. Если же говорить об иммунотерапии, то онкомаммологи пока по-прежнему смотрят на этот метод с надеждой: в нашей области иммунотерапия до сих пор не применяется, но она дает все больше и больше возможностей для лечения многих локализаций и типов рака. Причем иногда таких, которые ранее были вообще недоступны для какого-либо вида терапии.

**— В последнее время в печати самого разного уровня (от профессиональной до бульварной) высказывается критика массового применения маммографии по поводу многочисленных ложноположительных диагнозов. Можете ли прокомментировать эту критику как профессионал и один из руководителей сообщества онкомаммологов. И еще один вопрос: есть ли эффект от массово начавшейся в нашей стране несколько лет назад диспансеризации? Повысилась ли выявляемость РМЖ на ранних стадиях?**

— Любой метод имеет свой уровень достоверности, никто и никогда не говорил изначально, что маммография — последняя инстанция при диагностике РМЖ. И даже в то время, когда маммография только начинала свой путь в медицине, когда первыми были простые рентгенологические маммографы, говорилось и о проценте достоверности, и о ложноположительных диагнозах, и о потенциальной опасности метода: рентгеновское излучение — есть рентгеновское излучение. Да, это заметно на больших популяциях, на которых проводились исследования: об этом писала еще Агнесса Петровна Баженова, пионер маммографии в нашей стране. Уже она изучала негативное влияние маммографии на здоровье, но даже тогда, когда получаемая от маммографа доза была значительно больше, — это не считалось достаточным вредом для отказа от метода. Риск есть, но он минимальный. И поскольку женщина как при скрининге, так и при диагностике подвергается исследованию всего несколько раз, особо волноваться не стоит.

То же самое можно сказать и о ложноположительных диагнозах. Я бы не сказал, что их процент велик. И здесь есть очень важный момент. Ложноположительный диагноз ложноположительному диагнозу — рознь. Обычно в представлении людей диагностика делается так: аппарат делает снимок, и сам решает, есть ли рак. Ничего подобного — диагноз ставит человек. И тут обычно и кроется большая проблема. Вопрос расшифровки маммограмм на сегодняшний день остается очень актуальным, и дефицит врачей-рентгенологов в первичном звене, где непосредственно проводится маммографическое исследование, очень велик, и есть огромные проблемы с их квалификацией. Очень многое зависит от уровня профессионализма всех людей, которые работают с маммографом.

Это и квалификация рентгенотехника, который должен соблюсти все условия так называемого позиционирования МЖ на аппарате. Сейчас есть аппараты, которые имеют стол, на котором нужно правильно расположить МЖ для исследования, и здесь есть очень много тонкостей: и рост женщины, и вес ее, и размер МЖ… Сейчас существуют аппараты, где пациентка располагается в горизонтальном положении, и МЖ исследуется в провисании — здесь тоже есть масса требований. Это и квалификация того, кто расшифровывает маммограмму.

В свое время мы предложили транслировать маммографические цифровые изображения в экспертный кабинет, где их бы расшифровывали специалисты. Наши встречи с японскими и финскими специалистами показали, что в этих странах к самостоятельной расшифровке маммограмм допускаются врачи, которые просмотрели более 2 тыс. исследований. А наши рентгенологи смотрят в течение рабочего дня и кости, и желудки, и позвоночники, и МЖ. Конечно же, должна быть четкая дифференциация этих специалистов.

Поэтому создание маммографических экспертных центров — это единственный путь, который позволит решить проблему излишнего количества ложноположительных диагнозов. Мы это предложили, даже запатентовали методику, технически разработали всю систему передачи снимков из маммографических кабинетов в онкологические центры. Сейчас в любой поликлинике после выполнения маммографии, будь то в рамках ранней диагностики или скрининга, можно отослать снимок к нам в Центр онкологических исследований, где из цифровой базы наши специалисты выгружают эти снимки на контроль.

Единственный вопрос, который пока что не решен с такой диагностикой в Санкт-Петербурге, — это вопрос оплаты «второго взгляда», который иногда бывает и первым, на маммограммы по обязательному медицинскому страхованию. Но мы надеемся, что в связи с принятием закона о телемедицине такая возможность появится. Потому что в день врач-маммолог такого экспертного кабинета просматривает 70–80 пациентов, а каждый пациент — это 5 снимков.

Это огромная нагрузка, и самое главное — ответственность при постановке диагноза. Кстати, нужно сказать, что врач-рентгенолог при подозрении на наличие РМЖ сам диагноз не ставит. Такие снимки просматриваются совместно с рядом сидящим специалистом. И этот симбиоз диспансеризации и методов маммологического скрининга, при котором исследование проводится не по жалобе пациента, а по достижению им 45-летнего возраста, дает свои плоды. При том уровне заболеваемости, когда каждая 50-я женщина страдает РМЖ, это очень серьезное подспорье для ранней диагностики.

Рано пока еще думать о сокращении смертности от РМЖ, диспансеризация появилась недавно. Но если говорить о выявлении опухоли на стадии, которая позволяет рак вылечить, то эффект, безусловно, есть. И конечно же важно говорить об экономике. Давайте говорить прямо, рак — это очень дорогая история.

А у нас эпидемия. В Петербурге мы регистрируем ежегодно 3 тыс. первичных случаев заболевания, 5 лет назад было 2 тысячи. Я уже могу сказать, что эффект от диспансеризации есть: сейчас мы выявляем 57% женщин с РМЖ I и II стадии. Это уже успех диспансеризации, о которой, кстати, тоже очень по-разному говорят на профессиональном и «бульварном» уровнях.

Материалы «Темы номера» подготовили **Марина Тихонова, Елизавета Спила, Алексей Паевский**

НОВОСТИ

## Клетки-предатели способствуют устойчивости рака молочной железы к лечению

Трижды негативный РМЖ невосприимчив к большинству методов лечения и чреват крайне неблагоприятным прогнозом. В Центре рака Лайнерберга при изучении иммунокомпетентных клеток, влияющих на чувствительность опухоли к проводимой терапии, был обнаружен необычный пул лимфоцитов.

Выяснилось, что в claudin-low, подтипе трижды негативного РМЖ, содержится большое количество лояльных к опухоли Т-клеток (Tregs), подавляющих активность иммунной системы организма.

Опыты на мышах показали, что повлиять на опухоль без уничтожения пула Tregs невозможно. Клетки успешно сопротивлялись всем видам таргетной иммунной терапии, воздействуя на активность Т-киллеров и опосредованно снижая иммунитет. Если же ресурс Т-клеток удавалось полностью исчерпать, опухоль claudin-low сразу демонстрировала хороший ответ на таргетную иммунотерапию и химиопрепараты. Для истощения пула Tregs использовались специализированные моноклональные антитела. Опухоли ортотопически трансплантировались путем внутрикожной инъекции в МЖ мышей. Все образцы опухоли человека и нормальной ткани были получены из свежезамороженных инвазивных карцином МЖ с использованием протоколов, одобренных IRB. Зав. лабораторией Джон Сероди говорит: «Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие на пул Tregs становится потенциальной стратегией лечения трижды негативного РМЖ. Определение иммунных характеристик РМЖ может помочь подобрать таргетную терапию, что улучшит результативность лечения».

*Результаты опубликованы в «JCI» 21 августа 2017 г.*

Подготовил **Александр Степанов**

# Ингибиторы контрольных точек иммунитета в терапии рака молочной железы. Новая надежда для пациентов с ТН РМЖ

Многие врачи и ученые считают, что применение и развитие ингибиторов контрольных точек иммунитета — самое захватывающее, что происходит в онкологии в наши дни. При многих заболеваниях они значимо улучшили прогноз пациентов, ранее считавшихся инкурабельными, а в случае метастатической меланомы или рефрактерных лимфом отмечены заметные улучшения. В данном обзоре мы попытаемся суммировать все, что известно о роли различных ингибиторов контрольных точек иммунитета в терапии рака молочной железы (РМЖ).

## НЕМНОГО ИСТОРИИ

Сама концепция иммунотерапии в онкологии не нова. Еще в конце XIX в. хирург Уильям Коли обратил внимание на спонтанную регрессию онкологических заболеваний у пациентов, перенесших тяжелую инфекцию. Он первым заметил связь системной иммунной реакции с противоопухолевым иммунитетом и даже провел несколько экспериментов, направленных на провокацию воспалительного процесса в опухоли. Однако об этих опытах быстро забыли в связи с нарастающим интересом медицинского сообщества к радиотерапии. Таким образом, иммунотерапия была отложена в дальний ящик на очень долгое время. И лишь в последние годы появились выдающиеся результаты, связанные с созданием терапевтических ингибиторов контрольных иммунных точек (check-point ингбиторы). В эту группу входят прежде всего ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PDL-1.

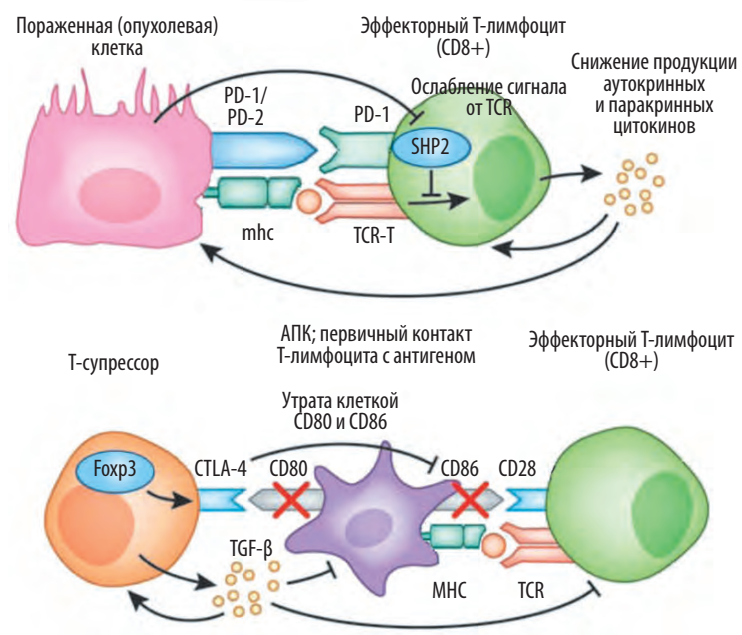
Первым крупным успехом этих препаратов стала терапия метастатической меланомы. За последние 5 лет медиана выживаемости при этом заболевании выросла с нескольких месяцев и даже недель до нескольких лет. И если ранее общая годовая выживаемость таких пациентов не превышала 35%, сейчас она приблизилась к 95%.

Стали появляться данные об эффективности этих препаратов при таких новообразованиях, как немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, онкологические заболевания женской репродуктивной системы. Однако информации о применении check-point-ингибиторов в маммологии было и остается немного. В настоящее время есть шесть одобренных FDA препаратов группы иммунных ингибиторов: Кейтруда (пембролизумаб), Опдиво (ниволумаб), Тецентрик (атезолизумаб), Бавенсио (авелумаб), Имфинзи (дурвалумаб) и Ервой (ипилимумаб). Но ни один из них до сих пор не одобрен для терапии РМЖ.

Многие годы считалось, что РМЖ по сути своей не иммуногенен и места для иммунотерапии в его лечении нет. Однако в последние годы эта ситуация меняется. Так, в исследовании BIG-02-98 изучались стромальные и внутриопухолевые лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) в зависимости от подтипа РМЖ. В процессе исследования выяснилось, что популяция TILs значительно больше у трижды-негативного рака молочной железы (ТН РМЖ), чем у эстроген-позитивных опухолей. Кроме того, ученые обнаружили лимфоцитарно-предоминантный тип опухоли, который можно определить как РМЖ с как минимум 50%-ной инфильтрацией лимфоцитами. Для ТН РМЖ подобная характеристика кореллирует с выживаемостью пациентов. Таким образом, пациенты с ТН РМЖ лимфоцитарно-предоминантного типа имеют лучший прогноз, что выражается в увеличении безрецидивной выживаемости.

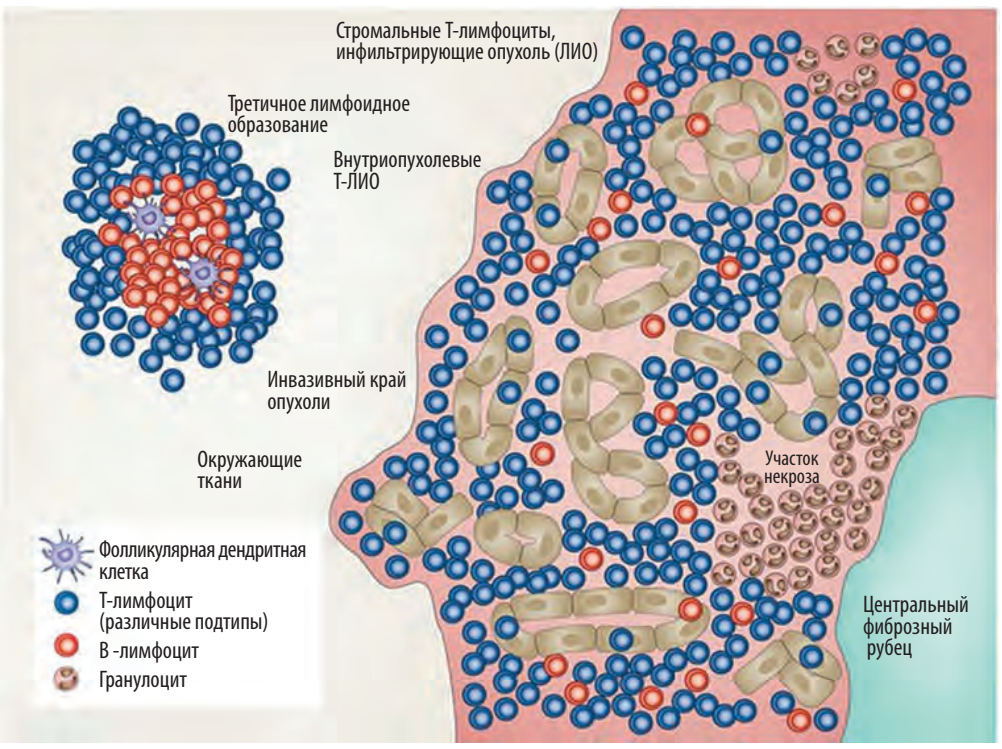
Эти результаты были представлены в 2015 г. на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио. В исследование была включена 991 пациентка с ТН РМЖ из шести различных рандомизированных исследований по адъювантной терапии. Средний уровень TILs в опухоли составлял 20%. Но с увеличением этого количества на каждые 10% вероятность рецидива заболевания уменьшалась на 14%, а смертность — на 17%.

**СХЕМА PD-1 И CTLA-4 КОНТАКТОВ**




**Источник:** T. Okazaki et al. Nature Immunology 14, 1212–1218 (2013)

**СХЕМА ИНФИЛЬТРАЦИИ ОПУХОЛИ ЛИМФОЦИТАМИ**




**Источник:** Nature Reviews Clinical Oncology 13, 228–241 (2016)

## ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА И ТН РМЖ: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К НОВЫМ СТАНДАРТАМ

Первой попыткой применить ингибиторы контрольных точек иммунитета при ТН РМЖ стало исследование KEYNOTE-012, в котором пациентки с метастатическим ТН РМЖ получали пембролизумаб. Критерием включения было наличие рецепторов PDL-1 на опухоли. Уровень объективного ответа составил 18,5%. Однако в 2016 г. проф. Элизабет Миттендорф из центра MD Anderson на конференции по РМЖ в Майами рассказала, что уровень объективных ответов в этой работе существенно не отличался от уровня ответов в ранних исследованиях у пациентов с меланомой или раком легкого. Со временем была неоднократно доказана эффективность ингибиторов PD-1 и PDL-1. Однако во всех исследованиях прослеживалась четкая корреляция между уровнем ответа и количеством TILs и степенью экспрессии на них PDL-1.

Во множестве исследований ранних фаз фигурировали ингибитор PD-1 — Кейтруда (пембролизумаб) и ингибитор PDL-1 — Тецентрик (атезолизумаб). Более того, для метастатиче-

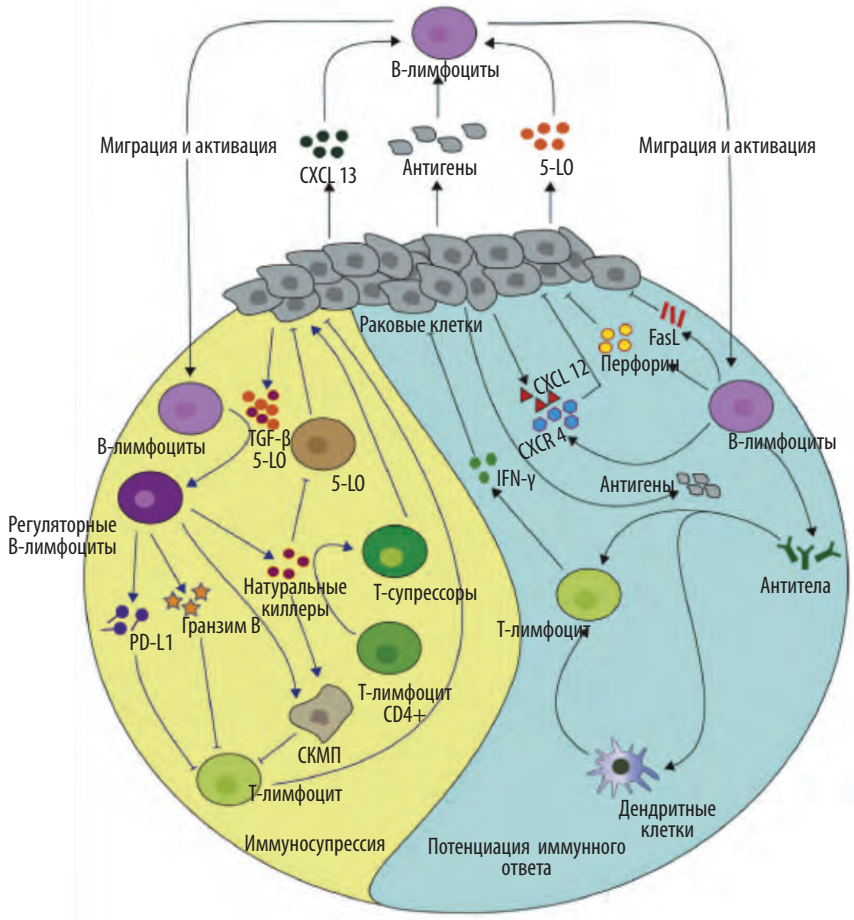
ского ТН РМЖ было проведено исследование I фазы атезолизумаб в 1-й линии vs атезолизумаб у предлеченных пациентов. Выяснилось, что для пациентов, получавших атезолизумаб в 1-й линии, общая частота объективных ответов составила 26%; в группе, где атезолизумаб был использован в качестве терапии 2-й линии, — 4%; в группе 3-й линии — 8 %. Также в этом исследовании, которое имеет самый большой период наблюдения из всех работ по ингибиторам при РМЖ, выяснилось, что одно- и двухлетняя общая выживаемость для пациентов, получавших атезолизумаб в качестве 1-й линии терапии, составили 63 и 47%. Что касается пациентов, получивших атезолизумаб в качестве 2-й и более поздней линии терапии, то у них эти показатели снижены до 38 и 18% соответственно.

Во II фазе исследования KEYNOTE-086 пациенты с метастатическим трижды-негативным РМЖ получали пембролизумаб 200 мг каждые три недели. Больных разделили на две группы: ранее нелеченные (группа 1) и прошедшие лечение (группа 2).

В группе 1 у 60% пациенток была отмечена экспрессия лигандов PDL-1, во 2-й группе — у 100%. При этом ответ на терапию у ранее нелеченных составил всего 4 %, а у леченных — 23%.

Что, возможно, свидетельствует о различии в механизмах воздействия разных ингибиторов (ведь в группе с атезолизумабом активность у нелеченных больных была выше).

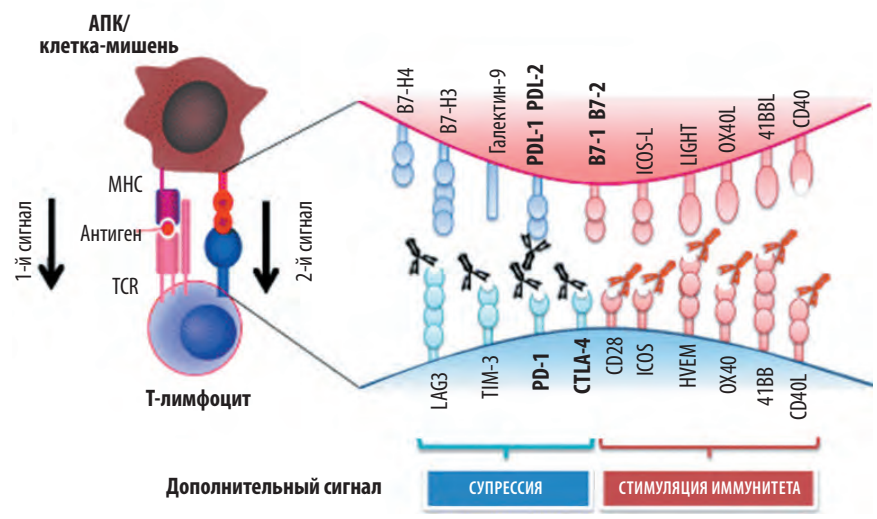
**ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ В-ЛИМФОЦИТАМИ В РМЖ**




**Пояснение:** иммуномодуляция, осуществляемая В-лимфоцитами в их микроокружении при РМЖ. В-лимфоцит действует по принципу «инь–ян»: не только презентирует антиген, выделяет иммуноглобулины и напрямую вызывает гибель раковых клеток, но и через продукцию цитокинов регулирует деятельность Т-лимфоцитов и СКМП — ингибирует антиопухолевый иммунный ответ.

**Источник:** Z. Zhang et al. / Cancer Letters (2017) 1–7

**МОЛЕКУЛЫ, ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЛИБО ОТРИЦАТЕЛЬНО РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЙ ОТВЕТ**




**Источник:** Iwai et al. Journal of Biomedical Science (2017) 24:26.

## CHECK-POINT-ИНГИБИТОРЫ В КОМБИНАЦИИ: ПОВОД ДЛЯ ОПТИМИЗМА

Данные исследований check-point-ингибиторов в монорежиме дали предпосылки для разработки комбинаций химиотерапии и иммунных препаратов, так как появились основания предполагать наличие потенциирования эффекта этих 2 групп. Многие ученые считают, что именно за подобными комбинациями будущее терапии трипл-негативного РМЖ.

Вторая фаза исследований сочетания пембролизумаба и эрибулина (Халавен) показала интересные результаты для пациентов с метастатическим TNBC. Половина из включенных в исследование пациентов не получала предшествующей химиотерапии, и 43,6% участвовавших имели экспрессию PDL-1. В промежуточный анализ были включены 39 пациентов. Общий уровень объективных ответов на эту комбинацию препаратов составил 33,3% (95% CI, 19,5–48,1%). В 2,6% случаев достигнута полная ремиссия, у 28,2 % — стабилизация, длившаяся 8 нед, а у 7,7% — более 24 нед.

В исследовании III фазы KEYNOTE-355 в настоящее время исследуется эффективность и безопасность сочетания химиотерапии с пембролизумабом в первой линии лечения для пациентов с локально рецидивировавшим иноперабельным либо метастатическим трижды-негативным РМЖ. В исследование планируется включить 858 пациенток (NCT02819518).

Во II фазе исследования атезолизумаба с аброксаном среди пациентов с метастатическим трипл-негативным РМЖ частота объективных ответов составила 46% ($n$ = 13; 95% CI, 19–75). Полный ответ зафиксирован в 8% случаев. К сожалению, кривые показателей безрецидивной и общей выживаемости пока еще незрелые и не могут быть представлены. Вдохновленные этими исследованиями, организаторы III фазы IMpassion130, рандомизировали около 900 пациенток с первичным метастатическим трипл-негативным РМЖ в 2 группы — атезолизумаб с аброксаном vs плацебо с амброксаном. В конце июня 2017 г. набор пациенток завершился (NCT02425891). Кроме проведенных выше исследований, в настоящее время идут активные испытания иммунных препаратов в предоперационной терапии РМЖ на ранних стадиях. Также есть основания предполагать, что эти препараты будут эффективны в борьбе с редкими формами РМЖ, такими как метапластический рак. В настоящее время сообщается об успехе терапии этого вида рака при сочетании ингибиторов PD-1 с ингибиторами CTLA-4. Таким образом, постепенно появляется ключ к лечению тех видов РМЖ, которые раньше имели самый неблагоприятный прогноз и плохо поддавались терапии. Мы продолжаем следить за международными исследованиями и с нетерпением ждем новых обнадеживающих результатов.

Подготовила **Марина Тихонова**

2017

13 октября 2017 г.

I МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

**Задачи мероприятия** – объединение специалистов, занимающихся поддерживающей терапией в онкологии, развитие междисциплинарного взаимодействия, обмен опытом и поиск общих подходов к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями.

**Организатор:** Региональная общественная организация «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии», ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ России. При поддержке Ассоциации онкологов России (АОР), Международного общества по поддерживающей терапии (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), Фонда «Вместе против рака»

**Место проведения:** Москва, Каширское шоссе, д. 23, конференц-зал РОНЦ им. Н.Н. Блохина

**Председатель симпозиума:** академик РАН Михаил Иванович Давыдов, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ России, главный внештатный онколог МЗ России

Ознакомиться с программой и зарегистрироваться для участия в симпозиуме можно на сайте **www.rassc.org**.

Регистрация на мероприятие БЕСПЛАТНАЯ.

Технический организатор: «Медицина сегодня».
Все вопросы, связанные с участием в мероприятии, вы можете задать по e-mail: **info@rassc.org** или по тел.: **+7 495 419 02 99.**

# Ниволумаб показал свою активность при раке женской репродуктивной системы

**Результаты I/II фаз исследования CheckMate-358 продемонстрировали значительную эффективность препарата ниволумаб (Opdivo) при раке шейки матки и меньшую при раке влагалища и вульвы.**

Исследователи зарегистрировали 24 пациентки с октября 2015 г. по февраль 2016 г. У 19 (79,2%) из них был рак шейки матки, а у 5 (20,8%) — рак влагалища или вульвы. Соответствующие критериям включения пациентки имели статус ECOG от 0 до 1 и получили не более 2 видов системной терапии до начала исследования. Четырнадцать (58,3%) пациенток были положительными на ВПЧ, а для 10 оставшихся (41,7%) пациенток статус ВПЧ был неизвестен.

> 69% случаев рака вульвы, 75% рака вагины и 90% рака шейки матки связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ). При метастатической форме заболевания или рецидиве общий уровень ответа на терапию составляет от 0 до 14%.

Все пациентки получали 240 мг ниволумаба каждые 2 нед до прогрессирования или появления непереносимой токсичности. В то время как общий DCR составлял 70,8%, ниволумаб вызывал более выраженный ответ у женщин с раком шейки матки. Общий уровень ответа составил 28,6% для пациенток, которые получали ниволумаб в первой линии ($n$ = 7) и 17,6% среди тех, кто проходил по меньшей мере одно предыдущее системное лечение ($n$ = 17). Уровень контроля над болезнью (DCR) составлял 71,4 и 70,6% соответственно. Экспрессия PD-L1 была ≥ 1% у 10 (41,7%) пациенток и ≤ 1% у 3 (12,5%) пациенток. Десять пациенток не были протестированы на экспрессию PD-L1.

ВПЧ может уклоняться от иммунного надзора хозяина за счет увеличения экспрессии PD-L1, что обеспечивает стойкость вируса и развитие злокачественных поражений. Ниволумаб в свою очередь — ингибитор PD-1, что значительно увеличивает роль иммунотерапии в онкогинекологии.

У 17 (70,8%) пациенток наблюдались связанные с лечением неблагоприятные явления (НЯ), у 3 (12,5%) наблюдались НЯ III–IV степени, включая диарею, гипонатриемию, обморок и гепатоцеллюлярную травму. Смертей, связанных с лечением, не было.

Общий уровень ответа для 3 типов рака составил 20,8% (95% ДИ, 7,1–42,2), а DCR — 70,8%. Медиана наблюдения составляла 31 нед. Трехмесячная выживаемость без прогрессирования (PFS) — 73,9%. Медиана PFS — 5,5 мес (95% ДИ, 3,5 — не достигнуто). Шестимесячная общая выживаемость (ОВ) — 87,1%. Медианная ОВ не была достигнута.

*Результаты исследования были представлены на ASCO2017.*

Подготовила **Марина Тихонова**

# В России впервые установили 3D-имплантат кости онкопациенту

**Замену пораженной раком кости отпечатанным на 3D-принтере имплантатом впервые провели врачи из Санкт-Петербургского НИИ онкологии им. Петрова. Пациенту заменили лонную кость, пораженную хондросаркомой.**

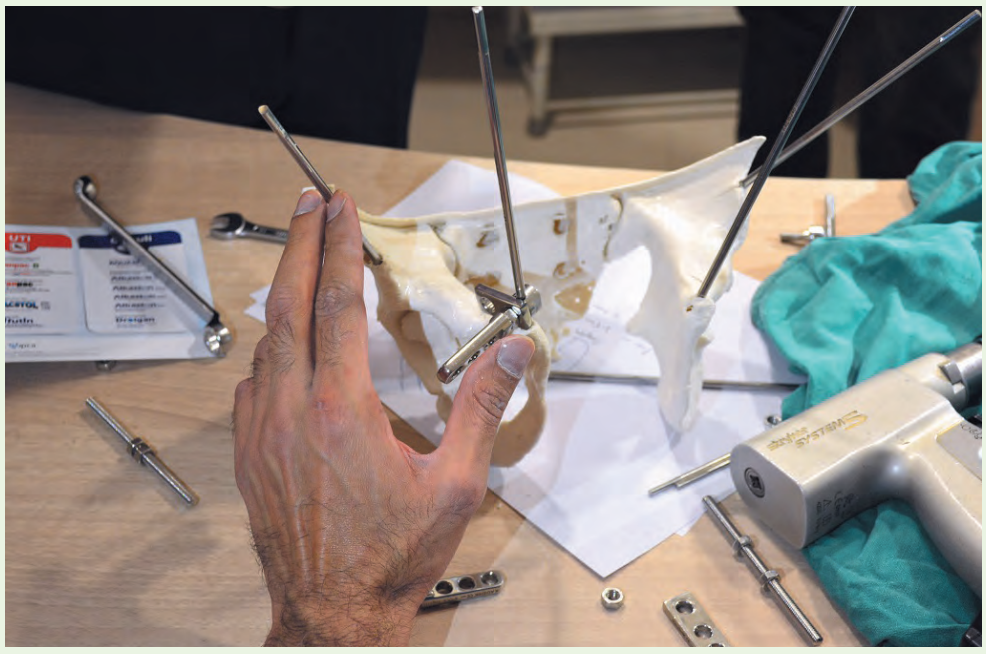
Планирование и подготовка к операции заняли 2 нед, а сама она прошла за три с половиной часа под руководством проф. Георгия Гафтона, зав. научным отделением онкоурологии и общей онкологии института.

Модель будущего имплантата подготовили на основании снимков, полученных с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Непосредственным изготовлением титановой вставки занималась московская компания «Эндопринт», которая сделала индивидуальный протез лонной кости методом послойного лазерного плавления титанового порошка на 3D-принтере.

Эндопротезирование при раковых заболеваниях — особо сложная процедура, поскольку во избежание появления метастазов хирургам приходится удалять не только пораженные участки, но и окружающие ткани. И хотя за рубежом хирурги уже проводили такие операции, в России об успешном опыте ранее не сообщалось. Как пояснили в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, операции для пациентов проводятся бесплатно за счет субсидии Минздрава России на высокотехнологичную медицинскую помощь, затраты на каждую составляют более 800 тыс. рублей.

О результатах врачи рассказали на III Международном онкологическом форуме «Белые Ночи», который прошел в Петербурге с 23 по 25 июня.

Подготовила **Любовь Пушкарская**



# Хорошие результаты адъювантной внутриартериальной химиотерапии при колоректальном раке

**Проведение адъювантной химиотерапии через имплантированную в печеночную артерию инфузионную систему повышает уровень выживаемости у пациентов с колоректальным раком (КР) после полной резекции метастазов в печени. Об этом говорят результаты исследования, опубликованые в июньском номере Journal of Clinical Oncology.**

«Использование адъювантной внутриартериальной химиотерапии в дополнение к системной показало гораздо лучшие результаты, чем применение только одной адъювантной системной химиотерапии. В среднем выживаемость пациентов повысилась на 2 года», — сообщил автор исследования доктор Майкл Д'Анжелика из Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (Нью-Йорк, США).

Резекция ограниченных метастазов в печень улучшает выживаемость пациентов с КР, но у большинства в итоге развивается рецидив заболевания. Исследователи отмечают, что системная адъювантная химиотерапия после резекции этих метастазов не приводила к удовлетворительным результатам.

Поскольку печеночная артерия обеспечивает большую часть кровоснабжения печени, введение в нее химиотерапевтических препаратов позволяет подвести относительно высокие дозы при незначительном системном воздействии. Однако подобная методика химиотерапии широко не применялась. Одна из причин заключалась в том, что исследования, изучавшие эффективность адъювантной внутриартериальной химиотерапии, были выполнены до введения в современную практику таких препаратов, как оксалиплатин и иринотекан.

В текущем исследовании ученые изучили базу данных Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга. Ими были выделены все пациенты с КР, перенесшие полную резекцию метастазов в печень с 1992 по 2012 гг. Пациентам (n = 785), получавшим дополнительно внутриартериальную адъювантную химиотерапию, также проводилась неоадъювантная и/или адъювантная системная химиотерапия. Результаты показали, что пациенты ($n$ = 1583), получавшие обычную химиотерапию, имели худшие результаты лечения даже несмотря на то, что пациенты, получавшие внутриартериальную химиотерапию, имели более неблагоприятный прогноз. Медиана общей выживаемости составила соответственно 67 против 44 мес. Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости пациентов, получивших внутриартериальную химиотерапию, были значительно выше и составили соответственно 53 против 38% и 38 против 24%. Преимущество внутриартериальной адъювантной химиотерапии прослеживалось как в «ранний» период с 1992 по 2002 гг., так и в более «поздний» с 2003 по 2012 гг. — уже после внедрения современных схем химиотерапии. Медиана общей выживаемости в «ранний» период химиотерапии составила 60 против 40 мес и в «поздний» 72 против 51 мес. Анализ в подгруппах показал, что максимальную пользу от внутриартериальной химиотерапии получили пациенты без первичного поражения лимфатических узлов и с низким риском рецидива заболевания.

«Мы увидели значительное улучшение результатов лечения пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, через имплантированную в печеночную артерию инфузионную систему в течение продолжительного времени. Это исследование стало первым, с включением достаточного количества пациентов и последующим полным сравнительным анализом. Мы привели данные, стабильно подтверждающие решение о проведении в дальнейшем контролируемых многоцентровых рандомизированных исследований, которые окончательно проверят эту концепцию», — прокомментировал Майкл Д'Анжелика.

Внедрение результатов настоящего исследования в клиническую практику представляет собой сложную задачу, так как проведение внутриартериальной химиотерапии требует знаний гепатобилиарной хирургии, медицинской онкологии, интервенционной радиологии, ядерной медицины и опыта в сестринском деле.

Подготовил **Руслан Абдуллаев**

# АВЕГРА® БИОКАД

*бевацизумаб*

## Расширяя горизонты современной терапии

- Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба*
- Доказанная терапевтическая эквивалентность**

Реклама

* ГРЛС

** Орлов С.В., с соавт., «Исследования и практика в медицине», №4, 2015, т.2, с. 132-136

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380-49-33
biocad@biocad.ru
www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

# Три мифа о раке с точки зрения эволюционной онкологии

**Игорь Викторович МИЗГИРЕВ**
К.б.н., с.н.с. лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**В настоящее время на базе биологии и традиционных наук о здоровье появляются новые дисциплины, такие как эволюционная онкология.**

**Игорь Викторович Мизгирев, ученый-биолог, подверг критике некоторые научные заблуждения и рассказал, как изучение общих закономерностей возникновения опухолей у различных животных помогает приблизиться к пониманию фундаментальных основ биологии рака.**

## МИФ 1.

### ЧАСТОТА ОПУХОЛЕЙ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ С ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Такие выводы были сделаны на том основании, что наиболее изученные с точки зрения онкологии организмы — представители класса млекопитающих, расположенного на вершине эволюционной лестницы. Это обусловлено тем, что к млекопитающим помимо людей относится подавляющее число домашних, сельскохозяйственных и лабораторных животных, состояние здоровья которых постоянно находится под контролем различных специалистов: врачей, ветеринаров, зоотехников, научных работников, хозяев. Поэтому информация о большей части выявленных у них случаев новообразований попадают в специализированные регистры, протоколы, истории болезни или научные публикации.

Кроме того, существует ряд факторов, которые оказывают дополнительное влияние на повышение частоты выявления опухолей у перечисленных групп животных. Основной из них — длительный инбридинг, который приводит к увеличению уровня гомозиготности мутантных аллелей, например генов супрессоров опухолей (крайний случай — инбредные линии грызунов). И самое главное — огромная численность этих животных.

Дело в том, что рак — относительно редкое заболевание, которое встречается с частотой несколько десятков случаев на 100 тыс. особей, а так как популяция доместифицированных млекопитающих, находящихся под постоянным контролем, суммарно насчитывает сотни миллионов голов, то и частота обнаружения у них опухолей будет на несколько порядков выше, чем у низших позвоночных — рыб и амфибий, которые значительно реже попадают в поле зрения исследователей.

При этом следует отметить, что, как только определенные виды низших организмов, например шпорцевые лягушки (Xenopus laevis), аксолотли (Ambystoma tigrinum) или зебрафиш (Danio rerio), приобретают статус лабораторных животных и оказываются под строгим ветеринарным контролем, а их суммарная численность достигает сотен тысяч особей, у них также повышается и частота зарегистрированных случаев заболеваний опухолевой природы.

Вот характерный пример. В США в середине 70-х гг. прошлого века под руководством проф. Джона Харшбаргера (John C. Harshbarger) был создан регистр опухолей низших животных (Registry of Tumors in Lower Animals (RTLA). Идея, к сожалению, оказалась неудачной: регистр так и остался не более чем собранием описаний разрозненных случаев новообразований у различных животных, что не позволило в конечном итоге сделать никаких обобщающих выводов о закономерностях возникновения опухолей в зависимости от таксономической принадлежности организмов.

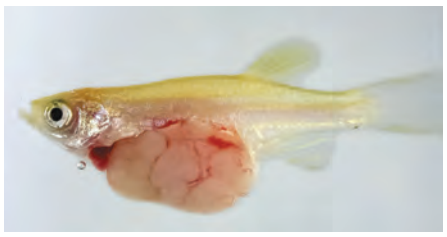
В результате на рубеже XXI в. финансирование проекта было прекращено.

Различия в частоте опухолей у высших и низших позвоночных животных определяются не биологическими особенностями, сформированными в процессе эволюции, а особым генетическим статусом, приобретенным в результате искусственной селекции определенных видов млекопитающих, и величиной популяционной выборки, доступной для изучения.

## МИФ 2.

### ОПУХОЛИ НИЗШИХ ОРГАНИЗМОВ МЕНЕЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ, ЧЕМ ОПУХОЛИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Мнение о том, что у низших животных, например у рыб, опухоли растут медленнее и имеют более доброкачественное течение, долгое время базировалось на редких находках спонтанных опухолей в природных популяциях. При этом следует учитывать, что вероятность обнаружения спонтанных злокачественных опухолей существенно ниже из-за того, что продолжительность жизни такой рыбы, как правило, небольшая, и она погибает еще до того, как попадет в руки исследователей.



К тому же опухоли, которые можно различить визуально и которые чаще всего обнаруживаются при ловле, располагаются поверхностно, и многие из них действительно доброкачественные, например папилломы у щук или угрей. Эти новообразования имеют вирусную природу, аналогично инфекции ВПЧ у людей. Также следует учитывать то, что у рыб, взятых из природы, практически невозможно отследить динамику заболевания: изучению подвергается обычно уже фиксированный материал, присланный в лабораторию для гистологического анализа. Однако гистологическая картина не всегда соответствует клиническому течению заболевания как у млекопитающих, так и у рыб.

Например, в наших исследованиях на данио мы неоднократно наблюдали крайне медленно растущие, но гистологически очень злокачественные опухоли, и наоборот. И, наконец, нужно учитывать, что злокачественные опухоли могут развиться из доброкачественных в процессе малигнизации. Поэтому находки даже доброкачественных опухолей у низших организмов не позволяют делать никаких выводов относительно прогноза заболевания. Кроме того, скорость роста первичных спонтанных или индуцированных канцерогенами опухолей (неважно, у рыб или млекопитающих), как правило, не очень высокая и значительно уступает в скорости роста перевивным опухолевым штаммам грызунов, прошедших за несколько десятилетий тысячи пассажей.

Но долгое время провести корректное сравнения темпов роста перевивных опухолей у рыб и грызунов не представлялось возможным по причине отсутствия сингенных линий рыб и соответствующих опухолевых штаммов. Для исправления этой ситуации нами были созданы так называемые клональные гомозиготные диплоидные линии данио, которые признаются полным генетическим эквивалентом инбредных линий лабораторных грызунов (Mizgireuv IV. et al. Cans Res, 2006). Оказалось, что опухоли, индуцированные у клональных рыб канцерогенами и, способны серийно перевиваться от одной рыбы к другой без признаков отторжения. В наших экспериментах некоторые опухоли прошли более двух десятков пассажей *in vivo*, демонстрируя скорость роста, сопоставимую со скоростью роста перевивных опухолей грызунов. Таким образом, как только мы начинаем сравнивать одинаковые модели у низших и высших животных, то есть спонтанные опухоли со спонтанными, а перевивные с перевивными, различия в клинической картине заболевания тут же исчезают. Более того, ни мы, ни наши коллеги, работающие на модели данио, за все время исследований не нашли ни одного признака опухолей рыб, который бы отсутствовал у млекопитающих, и наоборот.

Опухоли рыб, так же как и опухоли млекопитающих, могут быть индуцированы химическими канцерогенами или генетическими конструкциями, содержащими онкогены, имеют сходную морфологию с опухолями человека, способны перевиваться сингенным животным, обладают инвазивным ростом и склонностью к метастазированию, индуцируют рост сосудов и чувствительны к противоопухолевым препаратам, используемым в клинике.

Данио рерио (Danio rerio), или зебрафиш (Zebrafish), — это небольшая (4–5 см) аквариумная рыбка родом из Юго-Восточной Азии. Она очень проста в содержании, быстро и без проблем размножается в неволе. Благодаря этим качествам зебрафиш стала идеальным объектом для изучения в лабораторных условиях: эти рыбки даже успешно слетали в космос.

## МИФ 3.

### СУЩЕСТВУЮТ ЖИВОТНЫЕ, У КОТОРЫХ НЕ БЫВАЕТ ОПУХОЛЕЙ

Массовое распространение этот миф получал как минимум дважды. Первый раз это случилось в конце 80-х гг. прошлого века, когда в отечественных и зарубежных СМИ прошла волна публикаций о том, что акулы никогда не болеют раком. Одновременно препарат, изготовленный из акульего хряща и получивший название «катрекс», стали преподносить как эффективное средство, способное излечивать любые виды злокачественных опухолей. В конечном итоге, чтобы опровергнуть эту вредную — прежде всего для онкологических пациентов — сенсацию, группа американских исследователей опубликовала статью, в которой были описаны около десятка случаев злокачественных опухолей у различных представителей хрящевых рыб (Ostrander G.K. et al. Cancer Res, 2004).

Второй случай касался голых землекопов (Heterocephalus glaber), и это мнение было популярно даже в профессиональной среде. Сперва ими заинтересовались геронтологи, потому что голые землекопы живут два-три десятка лет, хотя размером они с обычную мышь. В 2014 г. отечественные ученые, работающие в США, Вера Горбунова и Андрей Силуянов получили премию Prince Hitachi Prize for Comparative Oncology за открытие механизма резистентности к раку у голых землекопов, связав этот феномен с наличием у них особой высокомолекулярной формы гиалуроновой кислоты. Но уже в 2016 г. вышли 2 статьи, которые описывали в общей сложности 8 случаев рака у этих грызунов (Delaney M.A. et al. Vet Path, 2016; Taylor K.R. et al. J of Geront, 2016). Причем выборку авторы этих статей производили среди животных, которые содержались в зоопарках в количестве максимум несколько десятков особей, что дает основание предположить, что частота развития спонтанных опухолей у голых землекопов не ниже, чем у других представителей отряда грызунов, например мышей, крыс или морских свинок.

***Знание и понимание основ биологии и эволюции рака, эволюции его патологии рано или поздно приведут к переосмыслению принципов лечения онкологических заболеваний. Это то, почему новая наука — эволюционная онкология — должна быть близка и понятна клиническим специалистам.***

Подготовила **София Меньшикова**

# Эффективность + удобство приема = качественная жизнь

В последние годы мы многое узнали о биологических особенностях РМЖ, что не могло не отразиться на задачах противоопухолевого лечения. Появились новые подходы в терапии мРМЖ, которые позволяют не только продлить жизнь пациента, но и сделать ее максимально качественной: на смену стандартным внутривенным инфузиям приходит более комфортное пероральное лекарственное лечение.

**Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА**
Д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Дина Дамировна САКАЕВА**
Д.м.н., проф., «РКОД МЗ Республики Башкортостан», Уфа

## НОВЫЕ ЗАДАЧИ ХИМИОТЕРАПИИ

За последние 10 лет число женщин, живущих с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), в США увеличилось на треть; прогнозируют, что к 2020 г. их число удвоится (Mariotto A.B. et al., 2017). Смертность пациентов с мРМЖ также значительно снизилась, если сравнивать, например, с данными 1990-х гг. (Martin M. et al., 2003).

«Сегодня мРМЖ — это хроническое заболевание, — говорит Татьяна Юрьевна Семиглазова. — Но рано или поздно все пациентки с РМЖ доживают до необходимости проведения ХТ».

Пациентам с гормоноположительным мРМЖ и HER2-отрицательным статусом предпочтительнее проведение только эндокринной терапии (Cardoso F. et al., 2014), вопрос о проведении ХТ рассматривают в случае возникновения эндокринной резистентности. Также ХТ рекомендуют женщинам, у которых имеется гормон-отрицательная опухоль, локализованная не только в кости и мягких тканях, но и связанная с симптоматическими висцеральными метастазами. Выбор лечения при мРМЖ основывается на множестве параметров, включающих биологические характеристики опухоли, распространенность заболевания, предшествующую терапию, возраст, соматический статус, предпочтения пациентов и доступность препаратов (Cardoso F. et al., 2014).

«Главная цель лечения местно-распространенного и метастатического злокачественного процесса — это контроль над болезнью и максимально возможное увеличение продолжительности жизни пациента, — объясняет Дина Дамировна Сакаева. — Лечебные стратегии, позволяющие увеличить продолжительность жизни, подразумевают комбинированную ХТ, последовательное применение цитостатиков в монорежиме, в том числе пероральных, и, на мой взгляд, наиболее интересный вариант — метрономную терапию».

«Как показывают данные последних исследований — метрономный режим дозирования при проведении пероральной химиотерапии позволяет обеспечить эффективный контроль над болезнью как при метастатическом РМЖ, так и при НМРЛ», — говорит Дина Дамировна. В частности Camerini A. et al. (2013) применяли винорелбин 50 мг 3 дня в неделю непрерывно у пожилых больных ($n$ = 32) НМРЛ IIIB–IV степени в 1-й линии. Средняя длительность лечения составила 6 циклов (3–20 циклов). Медиана ОВ составила 9,5 мес (95% ДИ: 4–20 мес), ВБП — 6 (95% ДИ: 3–18 мес). Эту же схему дозирования винорелбина использовали в другом похожем исследовании у пациентов с НМРЛ, ранее получавших 2 и более линий ХТ. Медиана ОВ составила 9,4 мес (95% ДИ: 1,3–27,6 мес), ВБП — 2,2 мес (95% ДИ: 0,5–27,6 мес) (Kontopodis E et al., 2013).

Не менее интересные результаты показаны и в исследованиях, касающихся мРМЖ.

«Нет четких рекомендаций, что должно следовать вначале: монохимиотерапия или комбинированная терапия, — продолжает Татьяна Юрьевна Семиглазова. — Традиционно мы начинаем лечение с комбинированной ХТ. Но Европейское сообщество по проблемам онкологии (ABC-2) рекомендует отложить комбинированную ХТ для пациентов с резким клиническим прогрессированием, с опасными для жизни висцеральными метастазами или нуждающихся в срочном контроле над симптомами и/или заболеванием. Для всех остальных следует считать стандартом последовательную однокомпонентную терапию».

Рекомендации следующего пересмотра (ABC-3) уточняют: у пациентов, предварительно принимавших антрациклины и таксаны в качестве вспомогательной терапии и не нуждающихся в комбинированной ХТ, в качестве монотерапии предпочтительными вариантами становятся капецитабин, винорелбин или эрибулин (ESO-ESMO 2016).

При HER2-отрицательном мРМЖ ни один препарат, используемый в качестве монотерапии, не продемонстрировал значимого преимущества (ASCO 2014). Самыми высокими доказательствами эффективности обладают таксаны и антрациклины; другие варианты терапии включают в себя капецитабин, гемцитабин, соединения на основе платины, винорелбин и иксабепилон.

При HER2-положительном мРМЖ эксперты рекомендуют назначать винорелбин или таксаны (ABC-3), если в 1-й линии терапии применяли трастузумаб. Винорелбин в исследованиях TRAVIOTA, HERNATA продемонстрировал преимущественную или эквивалентную эффективность и лучшую переносимость по сравнению с паклитакселом и доцетакселом, чему способствуют неперекрывающиеся профили токсичности препаратов.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Ирина Альбертовна КОРОЛЕВА**
Д.м.н., Медицинский университет «Реавиз», Самара

**Собственный опыт лечения пациентов с мРМЖ пероральным винорелбином представили врачи-онкологи из Самары во главе с И.А. Королевой**

Мы назначали винорелбин внутрь в дозировке 60 мг/м$^2$ 1 раз в неделю, цикл — 21 день. На лечении было 17 пациентов, средний возраст которых составил 49 (43–58) лет. Ранее все они получали антрациклины и таксаны, 4 человека — гормонотерапию, трижды негативный рак был у 6 пациентов, метастатическое поражение более 3 органов одновременно — у 16 человек. 16 пациентам было технически невозможно установить венозный катетер в периферическую вену на момент осмотра, все они отказались от установки катетера через центральный венозный доступ. У 5 человек имелась тошнота и рвота «ожидания», 14 отмечали, что не хотят находиться в стационаре, 6 — продолжали трудовую деятельность на момент начала терапии и желали ее продолжать.

В среднем пациентки получили 6 циклов ХТ (3–8). Из 104 циклов отложили 21 (20,2%) более чем на 3 дня по причине токсичности. 8 (7,7%) циклов были проведены с редукцией дозы на 25%. Частичного ответа мы достигли в 5 случаях, стабилизацию — в 8, контроль болезни (частичный ответ + стабилизация) имелся в 13 случаях, прогрессирование отмечалось у 4 пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения III–IV степени (23 цикла из 104 — 22,1%), периферическая нейропатия II степени (28 циклов), алопеция II степени (29 циклов — 27,9%). Менее часто встречались анемия III степени (6 циклов), тошнота–рвота II–III степени (7), диарея III степени (5), слабость III степени (9). Эпизодов фебрильной нейтропении не было (Копп М.В., Королева И.А., 2016).

**Клинический пример.** *Пациентка, 46 лет, в декабре 2014 г. выявлен рак правой молочной железы T2N1M0, ЭР-6, ПР-5, HER2-отр., Ki67 — 30%. В январе 2015 г. проведена радикальная мастэктомия с реконструкцией. Адъювантная терапия 4 цикла АС, 4 — паклитаксел, а также тамоксифен на фоне сохранного менструального цикла. В феврале 2016 г. зарегистрировано прогрессирование. Отмечались множественные метастазы в кости и печень. Попытка 1-й линии терапии FAC, на 1-й неделе возник острый лекарственный флебит на руке со здоровой стороны тела. С марта 2016 г. начата пероральная ХТ винорелбином в режиме 60 мг/м$^2$ 1 раз в неделю, цикл — 21 день. Контроль после 3 циклов — частичный ответ, всего было проведено 8 циклов. На сентябрь 2016 г. все еще сохраняется частичный ответ. С октября 2016 г. был лабораторно подтвержден менопаузальный статус, начата 1-я линия гормонотерапии анастразолом. В мае 2017 г. сохраняется частичный ответ.*

Наш опыт позволяет сделать вывод, что ХТ мРМЖ пероральным винорелбином — высокоэффективный режим ХТ 2-й и 3-й линии. Пероральная ХТ позволяет сохранить привычный уклад жизни пациентов, соответствует их предпочтениям, отменяет риски, связанные с установкой и ношением катетеров и венозных портов. И, что немаловажно, пероральная ХТ винорелбином имеет приемлемый профиль токсичности.

## КАЧЕСТВЕННАЯ ЖИЗНЬ

Важное дополнение рекомендаций Третьих международных единых рекомендаций по мРМЖ (ABC-3) — это показание использовать каждый режим до прогрессирования или непереносимой токсичности. При этом, что такое «непереносимая» токсичность, следует определять совместно с пациенткой. «Это огромный шаг вперед, — считает проф. Т.Ю. Семиглазова. — Сегодня мы можем всерьез говорить о том, что качество жизни — важный критерий при выборе терапии, и нужно учитывать предпочтения пациентов».

В 2011 г. Shott S. et al. оценили качество жизни пациентов, которые получали винорелбин перорально ($n$ = 60) и внутривенно ($n$ = 164). Согласно данным опросника QoL, 67% пациентов, получающих лечение внутривенно (в/в), были довольны качеством своей жизни, в то время как в группе винорелбин перорально (п/о) таких было 89%. Пациенты отмечали снижение «ощущения болезни» (в группе винорелбин 65% п/о и 26% в/в), лучший контроль заболевания (68% п/о против 36% в/в), низкую частоту нежелательных эффектов (53 против 19%).

«Это связано, в первую очередь, с хорошим профилем токсичности: отсутствуют периферическая нейропатия и ладонно-подошвенный синдром, алопеция и фебрильная нейтропения, — считает Т.Ю. Семиглазова. — К тому же основным фактором, который снижает качество жизни, пациенты назвали необходимость госпитализации для проведения ХТ в/в. В то же время они отмечали, что не боятся совершить ошибку при приеме капсул или таблеток, равно как и то, что пероральное лечение позволяет им лучше справляться с болезнью благодаря большей независимости от клиники».

Таким образом, переход на пероральные формы цитостатиков позволяет пациентам жить долго и полноценно. Сегодня мы можем с уверенностью сказать, что это реальность, а не метафора.

Подготовила **София Меньшикова**

# Медицина будущего: нейросети в онкологии

Развитие науки принесло в медицину не только роботов-хирургов или гаджеты для построения дополненной реальности, но и математические алгоритмы анализа больших объемов информации, имитирующие принципы организации коры головного мозга — нейросети. О том, как они могут помочь в онкологической практике, мы расскажем в этом обзоре.

В медицине нейросети впервые появились в кардиологии, когда с их помощью начали анализировать данные электрокардиограммы, а потом перешли и на интерпретации полного спектра диагностических процедур. Сейчас число научных статей о медицинской нейросетевой диагностике только в базе данных PubMed более тысячи. В российской базе данных e-library подобных материалов на порядок меньше, но наши медики работают над этим — и довольно успешно.

## ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

Одна из самых известных сейчас диагностических систем на базе искусственных нейронных сетей — это суперкомпьютер IBM Watson. Его создали для поиска ответов, заданных человеческим языком. Первая медицинская задача Watson состояла в том, чтобы, обучившись на основе нескольких миллионов историй болезни и приняв во внимание действующие рекомендации и стандарты, помогать клиницистам с диагнозом и выбором тактики терапии в клиниках WellPoint.

Примерно тогда же онкологи нью-йоркского онкологического центра Memorial Sloan–Kettering Cancer Center совместно с разработчиками IBM организовали похожий онлайн-сервис для врачей онкологического профиля, научив нейросеть ставить диагнозы по 1,5 млн историй болезни.

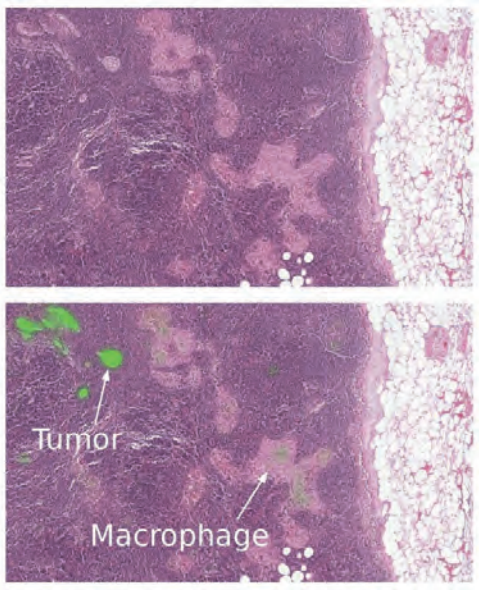
Нейросети хорошо зарекомендовали себя в анализе снимков, причем как на базе компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии, так и гистологических изображений.

Здесь есть несколько проблем. Во-первых, на снимке очень сложно точно разглядеть новообразование, и специфичность такой диагностики сильно снижена. Это вынужденно приводит к более частым биопсиям, например молочной железы, стрессовым для любой женщины и оправданным лишь в 10–20% случаев.

Во-вторых, по итогам биопсии получается огромный массив данных, на обработку которых может не хватать человеческих ресурсов. И здесь открываются уникальные по своему охвату возможности для точного обучения и тренировки алгоритмов, например на гигапиксельных изображениях (100 000 на 100 000 пикселей). Так, недавно компания Google научила нейросеть на основе Inception идентифицировать метастазы рака молочной железы и рака предстательной железы (случаи, в которых наблюдается максимальное расхождение во мнениях отдельных гистологов). Причем чувствительность метода достигла 92,4% нахождения опухолей размером не более 100 на 100 пикселей, а количество ложноположительных срабатываний снизилось.

По этим показателям Inception значительно обогнала конкурентную систему Camelyon16, которая до этого считалась лидером и находила опухоли в 75% случаев. И, конечно, позади остались специалисты-гистологи, результат которых составил только 73%. Но при этом у них вообще не было ложноположительных «срабатываний». Поэтому пока любая нейросеть нуждается в контроле специалиста.

**НА ВЕРХНЕЙ ИЛЛЮСТРАЦИИ — ИСХОДНЫЙ СНИМОК, НА НИЖНЕЙ — КОМПЬЮТЕР ОПРЕДЕЛИЛ И КЛАССИФИЦИРОВАЛ ЕГО ЭЛЕМЕНТЫ**




В диагностике рака кожи искусственные алгоритмы тоже выигрывают. Например, используя тот же подход пиксельного анализа, американские исследователи обучили нейросеть на 129 450 фотографиях кожи отличать злокачественные новообразования от доброкачественных, с чем она справилась не хуже 21 квалифицированного дерматолога.

## ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДСКАЗАНИЯ ИСХОДА

IBM Watson не перестает эволюционировать и теперь может подсказывать наиболее перспективное лечение для каждого конкретного пациента с конкретным генетическим типом опухоли.

Согласно докладу, представленному на конференции International Cancer Genomics Consortium, которая проходила с 7 по 9 августа 2017 г. в Денвере, специалисты из медицинского колледжа Джорджии в университете Августы научили суперкомпьютер анализировать опухолевые гены, находить в них специфические мутации и подбирать препарат, который будет максимально эффективным при лечении. Так произошло с геном BRAF, мутация которого есть в 50% меланом. Для борьбы с ней разработан таргетный препарат, но если эту мутацию не выявить, то назначается более широкая и настолько же менее действенная терапия.

Значительных успехов в индивидуальном подборе лечения, но уже рака яичников, которым страдает почти каждая 70-я женщина, добился и голландец Герберт Каппен из университета Нимегена. Но для этого он использовал другие алгоритмы оценки вероятностей, которые называются машинами Больцмана.

Работают над подобными системами и в России. Например, Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований (ТРИНИТИ) создал программу, которая находит метод лечения базальноклеточного рака кожи (базалиомы) исходя из долгосрочного прогноза развития рецидива. А в Красноярском ВЦ СОАН еще в 2005 г. разработали нейросеть Multineuron, которая может эффективно отличать меланомы от пигментной формы базалиом.

## ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ

Идея натренировать нейронную сеть для поиска новых химических соединений появилась давно. Но впервые сети для создания новых лекарственных препаратов применили лишь в прошлом году. Для этого объединились разработчики из МФТИ, Mail.Ru Group и Insilico Medicine. Они использовали технологию генеративных нейронных состязательных сетей, которые могут генерировать молекулярные структуры, что в разы сократит время и стоимость поиска потенциально работающих молекул.

Эти сети, используя «накопленные знания» о миллионах молекулярных единиц и их взаимодействии в качестве базы, сами предсказали 69 структур с заданными свойствами. Причем многие из них уже представляют собой активно используемые в медицине противоопухолевые препараты. А остальные, еще не исследованные, могут иметь весьма неплохой потенциал. Теперь их предстоит проверить.

## НЕЙРОСЕТИ СОВСЕМ БЛИЗКО

Департамент информационных технологий Москвы вместе с Департаментом здравоохранения, по сообщению «Ведомостей», в начале 2017 г. начал масштабную разработку технологии, которая даст возможность распознавать рак легких любой стадии на основании анализа многотысячной базы КТ-снимков. Первичная проверка показала, что подобная система справляется со своими задачами с точностью 97%.

Создание нейросети прошло в рамках большого проекта по раннему выявлению рака легких с помощью низкодозной КТ. При этом делается акцент на том, что диагноз будет ставить врач, но система поможет сделать это быстрее и точнее. В дальнейшем планируется ввести технологию во все сферы медицины, где необходим анализ томограмм.

Подготовила **Анна Хоружая**

## как это работает?

Впервые идею создания искусственной нейронной сети описали еще в 1943 г. нейропсихолог Уоррен Мак-Каллок и математик Уолтер Питтс. В их представлении мозг упрощался до простейшей взаимосвязанной цепи, каждое звено в которой может обрабатывать информацию по принципу нескольких входных данных, анализа и одного выхода с последующей передачей ответа другому звену.

Конечно, сразу это воплотить в жизнь не удалось. И не удавалось долгое время, пока опытные программисты и инженеры не создали модели и режимы работы с нейросетями и не подобрали подходящее техническое обеспечение.

Каждое такое звено — это условный простейший нейрон, по сути идеальный вычислительный элемент. Его задача — принять предоставленные исследователем факты на входе и дать им оценку в зависимости от своей настройки — синаптических весов (которые тоже можно корректировать). В это время внутри, в теле нейрона, происходит суммирование фактов, умноженных на вес каждого, их преобразование, а затем готовая оценка по аксону переходит в следующий нейрон, где с ней совершаются преобразования уже иного толка.

# Ренессанс метрономной терапии

**Марина Е. КАЗЗАНИГА/ Marina E. CAZZANIGA**
Д.м.н., проф., руководитель Центра клинических исследований I фазы онкологического подразделения территориального социально-медицинского учреждения Монца, Миланский университет Биккока, кафедра медицины и хирургии, Милан, Италия

**Николай Владимирович ЖУКОВ**
Д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва», Москва

**Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА**
Д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Во всем мире итальянских ученых считают новаторами. Полвека назад они первыми поддержали испытания новейшего подхода комбинированной химиотерапии (ХТ), а позже стояли у истоков адъювантной ХТ. Сегодня итальянские ученые предлагают новый подход — метрономную химиотерапию (мХТ), в основе которой продолжительное введение цитостатиков в низких дозировках и без перерыва.**

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕТОД

При системной ХТ цитотоксические препараты обычно назначают в максимальной переносимой дозе (МПД). Это требует перерывов между курсами введения препаратов, чтобы обеспечить восстановление после нежелательных явлений. Есть данные, что перерывы в ХТ способствуют васкуляризации новообразования и появлению резистентных опухолевых клонов, которые не подвергались цитотоксическому воздействию химиопрепаратов, что ухудшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с распространенным раком (Torimura T. et al., 2013). Сегодня появляются новые стратегии, которые могут улучшить терапевтический диапазон за счет оптимального баланса между активностью препарата и его токсичностью, что позволяет проводить длительный курс лечения (Kerbel R.S., 2004; Gnoni A. et al., 2015). Речь идет о мХТ.

«Понятие МПД родилось из математических моделей, описанных полвека назад, — говорит проф. Marina E. Cazzaniga, которой отводят едва ли не главную роль в изучении метрономных режимов дозирования. — Новый метод терапии подразумевает частое или непрерывное введение химиопрепаратов в более низких разовых дозах, чем МПД, и без продолжительных интервалов между отдельными приемами. При этом суммарная курсовая доза сравнима или может превышать МПД. Изначально считалось, что мХТ обладает антиангиогенными свойствами, но уже сейчас известно еще несколько механизмов ее воздействия, в частности иммуномодулирующий».

Механизм действия мХТ основан на подавлении регуляции проангиогенных факторов, активность которых обычно нарастает в конце каждого цикла стандартной ХТ. В этом случае антиваскулярный эффект продолжается все то время, пока пациент получает мХТ. Кроме того, мХТ действует на иммунную систему, снижая количество регуляторных Т-клеток и способствуя созреванию дендритных клеток (Pere H. et al., 2012). Дополнительные исследования показали, что мХТ снижает мобилизацию и жизнеспособность костномозговых циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (СЕР), которые способствуют развитию сосудистой сети опухоли. Супрессию СЕР в периферической крови даже предлагают рассматривать как биомаркер для определения оптимальной биологической дозы препаратов в рамках мХТ (Shakad Y. et al., 2005). Не исключено и прямое воздействие цитотоксических препаратов в режиме мХТ на инициальные клетки опухоли или стволовые злокачественные клетки (Andre N. et al., 2014).

## БУДУЩЕЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Идеальная опция для метрономного дозирования — пероральные лекарственные формы. В исследовании I–II фазы VICTOR 1 ученые во главе с Marina E. Cazzaniga изучали эффекты комбинации 2 пероральных цитостатиков — капецитабина (КАПЕ) и винорелбина (ВНР) в метрономном режиме у пациенток с мРМЖ, уже предлеченных. Более половины пациенток (18 из 32) были старше 70 лет. Уровень токсичности признали более чем удовлетворительным: нейтропению III–IV степени и фебрильную нейтропению наблюдали всего у 3% пациенток, периферическую нейропатию и латентную печеночную энцефалопатию III степени зарегистрировали только у 1,6% пациенток. Медиана ВБП составила 18,5 мес, частота полных и частичных опухолевых ответов — 33%, а клиническая эффективность отмечена у 67% пациенток.

Следующее исследование в этой серии — VICTOR 2 — было призвано подтвердить результаты предыдущего исследования. Комбинация КАПЕ+ВНР у большинства (70,4%) пациенток позволяет достичь контроля над заболеванием с минимальной частотой развития нежелательных явлений III–V степени (6,4%) и сохранением относительно высокого качества жизни. Уровень клинической эффективности составил 51,1% у пациентов, получивших предшествующую ХТ. Эти результаты говорят о том, что метрономный режим изученных пероральных форм КАПЕ и ВНР может обеспечивать оптимальный баланс между эффективностью и переносимостью.

«Эксперты считают, что в силу хорошей переносимости комбинированная пероральная мХТ КАПЕ+ВНР может успешно проводиться в амбулаторных условиях с контролем показателей крови каждые 3–4 нед, — рассказывает проф. Татьяна Юрьевна Семиглазова. — Похоже, что мы нашли комфортный и эффективный метод лечения».

## КОМУ И КОГДА НАЗНАЧАТЬ?

«Сегодня мы стали гораздо больше понимать биологические основы опухолевой прогрессии, — отмечает Николай Владимирович Жуков. — Мы поняли, что эффективность химиопрепаратов лежит далеко за пределами прямого цитостатического или цитотоксического действия на опухолевую клетку. Несмотря на то что ХТ по-прежнему остается базовым элементом лечения большинства пациентов с мРМЖ, ее агрессивность может быть снижена без потери эффективности лечения».

«Критерии и цели при выборе терапии мРМЖ сейчас несколько поменялись, — продолжает Николай Владимирович. — Сейчас это увеличение переносимости лечения (то есть уменьшение частоты и тяжести побочных явлений), снижение прямой стоимости лечения и косвенных затрат, удобство лечения для пациентов и врача. Очевидно, что переносимость и удобство пероральной ХТ в сочетании с клинической эффективностью метрономного режима вполне удовлетворяют этим требованиям».

Отдельного внимания заслуживает мХТ у пожилых пациентов. В клиническом исследовании с участием 37 пожилых пациенток ВНР, назначаемый в качестве 1-й линии терапии в дозе 70 мг/м$^2$ (в 1, 3 и 5-й день на протяжении 3 нед и последующим недельным перерывом), позволил добиться объективного ответа и контроля над заболеванием соответственно в 38 и 68% случаев. Медиана ВБП составила 7,7 мес, ОВ — 15,9 мес (Addeo et al., 2010). В другом исследовании II фазы ВНР назначался пожилым пациенткам с мРМЖ в дозе 30 мг через день. Клиническая эффективность мХТ ВНР спустя 6 мес после начала терапии составила 50% при контроле заболевания в 87,4% случаев. Нежелательные явления III–IV степени отсутствовали (Deluliis et al., 2015). Еще одно исследование II фазы VEX показало возможность назначения сразу 3 пероральных форм химиопрепаратов в метрономном режиме — ВНР, циклофосфамида и КАПЕ. Высокие показатели клинической эффективности были достигнуты у 85% пациенток с гормоноположительным мРМЖ, ранее не получавших лечение, и у 72%, уже получавших ХТ (Montagna et al., 2015).

«Все эти исследования, в том числе и наши собственные, включали пациенток с гормоноположительным HER2-негативным мРМЖ, — замечает Marina E. Cazzaniga. — В основном это были случаи медленно прогрессирующего заболевания с метастазами в костную ткань. В принципе, эти характеристики можно рассматривать как практические рекомендации для отбора пациенток сейчас».

«Эксперты Европейского сообщества по проблемам онкологии (ABC-3) считают, что мХТ — это разумный вариант лечения для пациентов, не требующих быстрого ответа опухоли», — подтверждает слова Marina E. Cazzaniga Татьяна Юрьевна Семиглазова.

«Кроме того, — продолжает Marina E. Cazzaniga, — в настоящее время поиски оптимального места мХТ в лечении мРМЖ продолжаются. Различные механизмы действия мХТ говорят о возможности комбинации этого режима с таргетными или иммунотерапевтическими препаратами. Мы считаем, что это приведет к еще большим эффектам в отношении замедления прогрессирования опухоли и развития резистентности, и планируем продолжить изучать эффективность метрономных режимов в комбинации с различными препаратами, в том числе таргетными».

Подготовила **София Меньшикова**

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ[1–5]
СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ[1,6,7]

НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин
С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания[1–5]
Низкая кумулятивная токсичность[1–2]
Качество жизни[1–7]

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

Pierre Fabre Médicament

1. Petrelli F et al. European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M et al. Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012:12:30-9. 7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008;62:85-91.
РУ ЛС-000704 от 07.02.2011
За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел. +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

# Поддерживающая терапия в онкологии

Пациенты, получающие химиотерапию (ХТ) по поводу опухолевого заболевания, часто встречаются с побочными эффектами. Спектр их широк и хорошо известен специалистам: рвота, диарея, гематологические нарушения и так далее. Возможно развитие состояний, угрожающих жизни пациента, поэтому для эффективного лечения необходимо подключать поддерживающую терапию.

Зачастую, если опасные состояния вызваны не развитием опухолевого процесса, а непосредственно ХТ, многие врачи выбирают простой вариант: снижают дозы препарата или откладывают начало следующего цикла лечения. Путь простой, но множество исследований убедительно доказывают, что нарушение рекомендованной и дозы и схемы применения препаратов, при проведении которой их эффективность доказана, может снизить общую эффективность лечения.

Подобные исследования проводятся уже более четверти века. Работы J. Bonadonna продемонстрировали, что уменьшение дозы препаратов при проведении адъювантной терапии рака молочной железы значительно ухудшает выживаемость пациентов. Более того, если терапия проведена с относительной дозовой интенсивностью менее 65%, перспективный прогноз таких пациентов будет практически идентичен прогнозу тех, кто адъювантную ХТ не получал вовсе.

Таким образом, одна из важнейших задач врача — уберечь пациента от редукции дозы препаратов и провести лечение в полном объеме. Сегодня доступно большое число клинических рекомендаций, инструментов, калькуляторов, которые помогают определиться с выбором тактики лечения. Их можно найти на сайтах различных научных сообществ (в частности, RUSSCO).

## ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Гематологические нарушения при противоопухолевой терапии — это наиболее частые причины нарушения плана ХТ, в частности довольно высока распространенность лейкопении IV степени — до 28%. Из пациентов с лейкопенией III–IV степени 16% потребуют антибиотикотерапии, а у половины из них с большой вероятностью разовьется фебрильная нейтропения (ФН). Далее, смертность от ФН достигает 7% пациентов с лейкопенией III–IV степени.

Говоря о том, как проводить профилактику развития нейтропении, признанные рекомендации предлагают до начала терапии определить, каков риск развития ФН у данного режима ХТ. В соответствии с этим выбираются тактика и стратегия. При вероятности развития ФН более 20% необходимо назначать первичную профилактику гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) при первом же цикле ХТ, если вероятность менее 10% — первичная профилактика Г-КСФ не показана. В промежуточных случаях необходимо обратить внимание на дополнительные факторы риска.

Перейдем собственно к Г-КСФ. Их задача ускорить выброс нейтрофилов в кровь для восстановления их уровня. Без Г-КСФ восстановление продлится не менее 12 дней при том, что даже нескольких дней глубокого снижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) достаточно для развития тяжелых осложнений. Таким образом, применение Г-КСФ необходимо. Они бывают двух видов: короткого действия (филграстим и аналоги) и длительного действия (пэгфилграстим и липэгфилграстим).

В чем различие применения этих Г-КСФ? Они весьма значительны. Рекомбинантный Г-КСФ короткого действия филграстим быстро выводится из организма: его разрушают протеазы, и он быстро выводится почками. Инструкция требует ежедневного введения филграстима. Причем это не единственное условие, есть и другие: препарат нельзя вводить непосредственно перед проведением цикла ХТ, а только в промежутке от 24 ч после очередного цикла и не менее чем за 48 ч перед следующим. При этом требуется осуществлять регулярный мониторинг АЧН до достижения показателя 1,5×109 на 1 л.

Это хорошо известно, но по многим причинам требования инструкции не выполняют. Ее выполнение более-менее удобно, если пациент находится в стационаре. Но когда лечение идет амбулаторно, нарушения схемы почти неизбежны: неудобно по времени, невыгодно, забыли, пациент не пришел на введение филграстима, сказались еще какие-то затруднения. И тут стоит повторить уже озвученную выше мысль: если препарат применяется вне доказанной эффективной схемы, результаты могут быть как минимум нулевые, а затраты и усилия на лечение — тщетные. Как видим, это касается не только непосредственно ХТ, но и препаратов поддерживающей терапии.

В последнее время Г-КСФ длительного действия стали доступными, и на них стоит обратить особое внимание. Пока они представлены 2 препаратами – Лонквекс (липэгфилграстим) и Неуластим (пэгфилграстим).

Они позволяют вести пролонгированную профилактику ФН, что особенно важно при вторичной профилактике, показание к которой — глубокое снижение уровня нейтрофилов или развитие ФН на предыдущем цикле ХТ. Присоединение молекулы полиэтиленгликоля меняет свойства препарата, увеличивает продолжительность жизни Г-КСФ, позволяет провести профилактику ФН за счет однократного введения препарата.

Особенность липэгфилграстима (Лонквекса) заключается в том, что присоединение молекул полиэтиленгликоля происходит путем гликопегилирования к молекуле треонина 134. Стоит упомянуть, что липэгфилграстим (Лонквекс) не биосимиляр, самостоятельность его уникальна и заключается в большей резистентности к нейтрофильной эластазе в отличие от пэгфилграстима. Его эффективность подтверждена клиническими данными, в частности показано сокращение продолжительности нейтропении. Сравнительное исследование показало, что при применении препарата Лонквекс восстановление уровня АЧН наступает на полтора дня быстрее по сравнению с пэгфилграстимом.

На первый взгляд это немного, но даже такой выигрыш снижает риск возможных осложнений и позволяет более точно выполнять протокол ХТ. Наконец, в группе пэгфилграстима в нескольких случаях все же потребовалась редукция доз препаратов ХТ, в то время как при поддерживающей терапии липэгфилграстимом (Лонквексом) таких случаев в исследовании не отмечено.

## АНЕМИЯ

Анемия у онкологических пациентов возникает по нескольким причинам, среди которых

Новый Г-КСФ
ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) – новый+ гликопэгилированный Г-КСФ длительного действия.
ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ
ОТМЕНЕН
ПЕРЕНЕСЕН
ПО РАСПИСАНИЮ*
* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.[1]
Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН**[1]
Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3.4) у 94 пациентов***, получивших 6мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.[1]
ЛОНКВЕКС липэгфилграстим 6мг
**АЧН: абсолютное число нейтрофилов. ***Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.
+ Дата коммерческой доступности препарата Лонквекс июнь 2015 года
1. Bondarenko I. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with brast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013; 13: 386.
Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. Препарат рецептурного отпуска
LQX-RU-00055-DOK
**Лонквекс. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**
**Торговое название препарата:** Лонквекс. **Международное непатентованное название:** липэгфилграстим. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** лейкопоэза стимулятор. **Код АТХ:** L03AA14. **Показания к применению:** Уменьшение продолжительности нейтропении и снижение частоты возникновения фебрильной нейтропении вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в т.ч. к колониестимулирующим факторам: филграстиму, пэгфилграстиму; Escherichia coli) или другим компонентам препарата; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** в виде однократной п/к инъекции в дозе 6 мг (один шприц) через 24 часа после окончания каждого цикла цитотоксической химиотерапии. **Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** тромбоцитопения, лейкоцитоз, спленомегалия, симптомы разрыва селезенки - боль в верхнем левом квадранте живота, боль в верхней части левого плеча, разрыв селезенки, в отдельных случаях с летальным исходом, реакции гиперчувствительности, аллергические кожные реакции, крапивница, отек Квинке, головная боль, головокружение, тахикардия, кашель, одышка, интерстициальная пневмония, отек легких, инфильтраты в легких, фиброз легких, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), тошнота, боль в эпигастрии, эритема, кожная сыпь, зуд, реакция в месте инъекции (боль, гиперемия, уплотнение), алопеция, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), кожный васкулит, слабая или умеренная костная и мышечная боль, имеющая, как правило, преходящий характер, боль в суставах, боль в области шеи и грудной клетки, гипокалиемия, гипофосфатемия, обратимое повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лихорадка, астения, быстрая утомляемость, снижение массы тела. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: ЛП-002515.
**С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**
TEVA
Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС

можно различить опухоль-индуцированную, индуцированную ХТ и анемию хронического воспаления. Вообще, частота анемий при онкологических образованиях достаточно высокая: при раке легкого она достигает 50%, при опухолях женской репродуктивной системы — 65%, а по некоторым оценкам — и не менее 80%.

Анемия сама по себе служит прогностическим фактором продолжительности жизни онкологического пациента, а также эффективности ХТ и лучевой терапии. Ежегодный риск смерти у пациента с анемией в целом на 5% выше, чем при ее отсутствии.

Механизмы развития анемии у пациентов различны. Например, химиопрепараты, обладающие почечной токсичностью, уменьшают выработку эритропоэтинов почками, что приводит к стойкому снижению уровня гемоглобина. Другой аспект развития анемии – уменьшение цикла жизни нормального эритроцита в присутствии цитокинов: у онкологического пациента он активен не обычные для здорового человека 120 дней, а на протяжении 60–90 дней.

Далее, у пациента нарушается выработка гемоглобина из-за ухудшения всасывания железа и, как следствие, его дефицита в организме. Причиной тому служит белок гепсидин, о нем достаточно много стало известно в последнее время. Таким образом, если пациент испытывает состояние анемии, то риск прогрессирования опухоли у него выше, а вероятность ответа на терапию — меньше. То есть речь идет не только о снижении качества жизни, но и существенном снижении эффективности лечения пациента.

Итак, перед нами пациент с уровнем гемоглобина ниже 10–11 г/дл. Прежде всего, необходимо исключить кровотечение, гемолиз, алиментарную анемию, почечную дисфункцию и иммуносупрессию, которая может быть вызвана и другими причинами. Если мы не находим этих изменений, а у пациента снижен гемоглобин, то скорее всего мы имеем дело с анемией при новообразованиях.

Дальше необходимо выяснить, каков дефицит железа у пациента, он носит абсолютный или функциональный характер. Если выявлен абсолютный дефицит железа и нет показаний для переливания эритроцитарной массы, то пациенту необходимо назначить препараты железа. Причем пероральный прием не имеет смысла, так как биодоступность пероральных форм железа у онкологических пациентов невысокая. Современные препараты железа для внутривенного введения уже лишены былых рисков аллергических реакций, и в такой ситуации стоит назначать именно их.

Алгоритм лечения анемии при назначении эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП) доступен на сайте Российского общества клинической онкологии RUSSCO. Изменение дозы препарата зависит от темпов повышения уровня гемоглобина. Важно отметить, что если в течение 8–9 нед не наблюдается повышение уровня гемоглобина более чем на 10 г/дл, то лечение стоит прекратить и искать другие причины снижения уровня гемоглобина.

> Если пациент испытывает состояние анемии, то риск прогрессирования опухоли у него выше, а вероятность ответа на терапию — меньше. То есть речь идет не только о снижении качества жизни, но и существенном снижении эффективности лечения пациента.

Что дает нам в этих условиях использование ЭПСП? Эритропоэтин — это гормон, который поддерживает в крови нормальный уровень эритроцитов. При введении химиопрепаратов, в первую очередь препаратов платины, падает концентрация эндогенного эритропоэтина в крови, а без него увеличить количество эритроцитов возможно только за счет переливания эритроцитарной массы. Введение же ЭПСП позволяет задействовать возможности организма пациента в выработке собственных эритроцитов, что способствует уменьшению количества трансфузий более чем вдвое и соответственно снижению риска возникновения осложнений у пациентов.

С другой стороны, необходимо добиться высокой эффективности препарата при возможно меньшей дозе эритропоэтина, поскольку это снизит риск развития нежелательных явлений, в первую очередь тромбоэмболии.

Среди препаратов, которые содержат меньшую стартовую дозу активного действующего вещества, лидером сегодня признается эпоэтин тета (Эпоратио). Его начальная дозировка составляет 20 000 МЕ/нед — наиболее низкий показатель среди эпоэтинов. Эффективность и безопасность эпопоэтина тета у онкологических пациентов была изучена в двух клинических исследованиях. В одном пациенты получали терапию препаратами платины, в дизайне исследования сравнивался эпоэтин тета с эпоэтином бета и плацебо. Второе исследование проводилось у пациентов, которые получали ХТ неплатиновыми препаратами, где эпоэтин тета сравнивали с плацебо.

Первичной конечной точкой было изменение уровня гемоглобина, а также его рост более 20 г/л при отсутствии гемотрансфузии в течение предыдущих 4 нед. Лечение эпоэтином тета приводило к росту средних значений гемоглобина по сравнению с плацебо. Уровень прироста гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин тета, был сопоставим с группой пациентов, получающих эпоэтин бета.

Вторичная конечная точка — средняя недельная доза — была существенно ниже в группе эпоэтин тета (30 000 МЕ/нед), чем в группе эпоэтин бета (42 230 МЕ/нед). Доза эпоэтина тета 20 000 МЕ была достаточной для ответа у 52% пациентов в зависимости от того, получали они препараты платины или нет.

Стоит обратить внимание, что в отличие от эпоэтина бета схема дозирования эпоэтина тета (Эпоратио) допускает уникальную двухступенчатую модель, позволяющую осуществлять индивидуальный подбор дозы препарата, повышая ее в необходимых случаях до 60 000 МЕ.

## ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Рассматривая применение новых препаратов, нельзя исключать и такой аспект, как фармакоэкономика терапии. Необходимо знать, оправдана ли цена их эффективностью, насколько повышается или снижается нагрузка на бюджет при внедрении новых лекарственных препаратов и методов? Как выглядят эти затраты на временном горизонте в течение года или более?

Ведь иногда внедрение окупается не сразу, зато на более длительном промежутке времени новые методы выигрывают за счет меньшего числа осложнений, отсутствия необходимости дополнительного лечения, большей продолжительности жизни и тому подобных факторов. Фармакоэкономические расчеты в идеале должны служить базой для принятия решения о государственных закупках тех или иных препаратов.

Проведено такое исследование и в отношении препаратов, упомянутых в этом обзоре (Куликов А.Ю., 2016). Исследование касалось фармакоэкономического анализа применения препаратов Г-КСФ. При помощи тщательного информационного поиска были проанализированы 24 клинических исследования, построена соответствующая модель, оценены и сопоставлены 4 препарата (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим и липэгфилграстим). При этом учитывались частота развития ФН, побочные эффекты, вероятность их развития и стоимость терапии. В частности, при применении липэгфилграстима (Лонквекса) частота случаев нейтропении составила менее 3% — самый низкий показатель из сравниваемой группы.

Результаты проведенного фармакоэкономического исследования позволяют заключить, что благодаря наилучшей клинической эффективности и самому низкому коэффициенту «затраты–эффективность» липэгфилграстим — доминирующая альтернатива среди зарегистрированных препаратов Г-КСФ.

Подготовил **Аркадий Алексеев**

EPOR-RU-00067-DOC-14062018

## НОВОСТИ

### FDA одобрила ибрутиниб для терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)

**2 августа 2017 г. FDA одобрило применение препарата Ибрувика (ибрутиниб) для применения в терапии хронической РТПХ.**

Директор FDA Oncology Center of Excellence и Office of Hematology and Oncology Products FDA's Center for Drug Evaluation and Research Ричард Пасдур сообщил в пресс-релизе, что терапия ибрутинибом может помочь пациентам, не ответившим на остальные препараты. Ибрутиниб ранее был одобрен и применялся как противоопухолевый препарат, пока не выяснилась его способность останавливать РТПХ — заболевание, угрожающее жизни пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию. Чтобы доказать эффективность препарата, производители провели исследование, в которое вошли 42 пациента с хронической РТПХ, не ответившие на стандартную терапию. У них наблюдалось множество различных симптомов — раздражение и сыпь на кожных покровах, изъязвление слизистой оболочки рта и повреждение различных внутренних органов. У половины пациентов имелось поражение двух и более органов и систем на фоне текущей РТПХ.

Результаты исследования показали, что при применении ибрутиниба у 67% пациентов отмечалось выраженное улучшение состояния, а практически у половины (48%) это улучшение сохранялось более 5 мес. Изначально ибрутиниб был разработан и применялся для терапии ХЛЛ, макроглубилинемии Вальденстрема и лимфомы маргинальной зоны.

Подготовила **Марина Тихонова**

### Ибрутиниб и ублитуксимаб в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ)

**На съезде Американского онкологического общества (ASCO) в 2017 г. обсуждались результаты последних испытаний ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба.**

В частности, по итогам III фазы исследования GENUINE подтвердились данные о том, что в сочетании с ублитуксимабом — препаратом моноклональных антител I типа к CD20, ибрутиниб эффективен при резистентных формах хронического лимфоцитарного лейкоза.

Исследование GENUINE продемонстрировало увеличение общей доли пациентов с объективным ответом и полным объективным ответом на терапию при использовании комбинации ублитуксимаба и ибрутиниба. При комбинированной терапии 78% пациентов достигли объективного ответа и 7% полной ремиссии против соответственно 45% и 0% при монотерапии. Также в результате использования данной схемы отмечалась минимизация остаточных явлений заболевания.

Другой перспективный класс препаратов, которые в комбинации с ибрутинибом позволяют добиваться лучшего эффекта в терапии ХЛЛ, по словам представителей ASCO, — CAR-T-клеточные препараты. Промежуточные результаты исследований уже демонстрируют их эффективность в снижении показателей остаточных явлений лимфолейкоза. По мнению специалистов, данные стратегии подают надежду на эрадикацию заболевания на уровне костного мозга в ближайшее время.

Подготовила **Елизавета Спила**

# ЕГЭ для медиков и частная модель будущего образования

Новый приказ Минздрава позволяет студентам, не поступившим в ординатуру, сразу пойти работать участковыми терапевтами или педиатрами. О том, к чему пришло наше медицинское образование, куда оно привело нашу систему здравоохранения и что с этим можно сделать, мы поговорили с Ильей Фоминцевым, исполнительным директором Фонда профилактики рака и создателем Высшей школы онкологии — уникального проекта подготовки молодых онкологов.

**В июне 2017 г. Минздрав внезапно изменил правила поступления в ординатуру. Если раньше абитуриенты сдавали вступительные экзамены по специальности, то теперь они пишут тест по общей медицине («ЕГЭ для медиков»), который одновременно и аккредитация для участкового терапевта или педиатра. Тестовые задания комплектуются методом случайного выбора из Единой базы оценочных средств, формируемой Минздравом. Результаты тестирования действительны в течение года. Однако тест — не единственный способ набрать необходимое количество баллов: бонусы получают студенты-краснодипломники, государственные стипендиаты (из числа бюджетников), а также преимущество дает медицинский рабочий стаж, приобретенный в период обучения. Одновременно с этим значительно сократилось количество бюджетных мест, большая часть из которых теперь целевая. Врачам-интернам нельзя бесплатно проходить ординатуру, если выбранная специальность совпадает с полученной в интернатуре. Интернатуру, к слову, отменили годом ранее. И, наконец, самая спорная часть нового приказа: теперь студенты, которые «завалили» экзамены и никуда не поступили, могут получить дополнительные баллы, устроившись на работу участковым терапевтом или педиатром.**

**Илья Алексеевич ФОМИНЦЕВ**
Исполнительный директор Фонда профилактики рака, создатель проекта «Высшая школа онкологии»

**— Илья, как Вы считаете, единый тест как этап первичной аккредитации — это лучше, чем экзамен по выбранной специальности? Почему?**

— Это однозначно хорошо. И вот почему — до сих пор прием экзамена в ординатуру был совершенно неформализован: невозможно было ни измерить, ни понять субъективную оценку выпускников их же преподавателями. Которая, кстати, на самом деле проводилась по 4-балльной системе: никто же всерьез не думает, что единица и двойка — это разные оценки? Субъективная оценка отражала ровным счетом ничего и не могла быть подвергнута хорошему исследованию. Второе, почему это хорошо, — единый тест уравнивает в правах поступающих и делает более прозрачной всю систему приема в ординатуру.

Есть и минусы, конечно. Во-первых, сами баллы за тест в аккредитации играют малую роль в поступлении. Но это то, на что в данный момент может повлиять выпускник. Остальное — это его… ну скажем так, анамнез. Во-вторых, это сами тесты. Кто и как их составлял — для меня загадка, но они, кажется, совершенно не направлены на тестирование компетенции выпускника. Они направлены на тестирование знания тестовых вопросов. Короче говоря, тесты составлены без какого-либо представления о конечной цели тестирования. Но, будем надеяться, это исправится со временем. Повторюсь: сам принцип — единый экзамен — однозначно большой шаг вперед.

**— Дополнительные баллы — это справедливо? Ведь правительственные стипендии могут получить только студенты-бюджетники, красный диплом — не показатель ума, дополнительное преимущество у студентов, которые работали, а не учились.**

— Для меня полная загадка то, как составители приказа распределяли баллы за достижения. Но, как ни странно, они, возможно, попали в точку. Во всяком случае, все, кого мы отобрали в 3-м туре грантовой программы «Высшая школа онкологии», поступили и по баллам, придуманным Минздравом России. То есть относительно нашего метода отбора, в котором я, к слову, совершенно не уверен, «ложноотрицательных» результатов не было. А вот «ложноположительные» были: прошли по баллам Минздрава России около 30% тех, кого мы отсеяли в 3-м туре конкурса (и, возможно, зря), а также небольшой процент тех, кого мы отсеяли во 2-м туре.

Каких-то особенных претензий к методике начисления дополнительных баллов по результатам этого года у меня как, ни странно, нет. Ее, конечно, надо исследовать и дорабатывать, как вообще всю систему начисления баллов. Мне кажется, главными надо сделать не «анамнестические», а «фактические» баллы с упором на грамотное всестороннее тестирование с количественным измерением совершенно конкретных компетенций выпускника. Но как еще можно было поступить сейчас, если экзамен вводился внезапно? Опираться на анамнез, только так. Уверен, это изменится.

Вообще, я очень часто и очень жестко критикую Минздрав. И есть за что. Но тут… если честно, рука не поднимается: это действительно неплохой приказ, особенно на фоне остального. Пусть пока кривой и шаткий, но шаг вперед. Другое дело, что можно было опубликовать этот приказ хотя бы в сентябре прошлого года, а не за 3 нед до поступления. Можно было не устраивать цейтнот и аврал десяткам тысяч людей по всей стране.

**— Снижение количества бюджетных мест в сторону целевого приема — это плюс только для государства или есть положительные моменты и для студентов тоже?**

— Снижение бюджетных мест — это плюс только для федерального бюджета и перенос нагрузки на бюджеты местные. И при этом я не вижу в целевом приеме никаких плюсов: это какой-то новый рабовладельческий строй. Я уже не говорю про то, что это просто неэффективно: насильно мил не будешь, и люди всегда найдут, как «откосить» от обязательств перед регионом. При этом вижу, как семьи рушатся из-за целевого приема, как судьбы ломаются за копеечку… Смысл? Гораздо эффективнее было бы обезличить потребность региона. И отношения между вузом и регионом формировать не на основе оплаты обучения конкретного лица, а на основе стратегических контрактов с вузом: нам нужно столько-то таких-то спецов, с такой-то компетенцией.

Рано или поздно Россия придет к подавляющему преимуществу частной собственности в медицине. И вот тогда понадобятся действительно квалифицированные врачи, и это породит бум частных медицинских вузов, ибо те консервы и фейк, которыми потчует студентов государственное медицинское образование, будут просто невозможны в частной системе здравоохранения по самой весомой причине — экономической. И вот тогда понадобятся ученые, специалисты по образовательным программам, по научной коммуникации… и так далее. И, конечно, ученые не наши, ибо своих таких у нас просто нет. Но, хвала основателю Питера, мы знаем, что делать в таких случаях — дернуть шнур и выдавить окно. В Европу.

Вот примерно так это должно выглядеть: «Давайте будем проводить среди ваших ординаторов работу по продвижению нашего региона. Возить к нам на экскурсии, на лекции для населения, знакомить с нашими спецами, показывать регион, и все такое. Мы оплатим и это, и грант от региона на столько-то мест на обучение. Кому вы дадите грант — дело ваше, нам надо от вас столько-то специалистов в год. И совершенно не важно, кто это будет конкретно, главное, чтобы уровень компетенции был на должном уровне». И знаете, что для этого понадобится в первую очередь? Правильно: научиться объективно количественно измерять компетенции выпускника. Во всем мире именно так и делают. И нам тоже придется.

**— Новый приказ — шаг в сторону снижения качества медицинского образования или наоборот?**

— Со временем это улучшит качество. Но для этого надо очень много потрудиться ученым, которые будут разрабатывать образовательные программы с этой целью: и высшего, и последипломного образования. И будут измерять качество выпускников, и валидировать это тестирование. Не думаю, что это случится скоро. Будет без всяких ученых случайное «улучшение приказа на личностях» до тех пор, пока он не удовлетворит большинство настолько, чтобы оно не возмущалось.

**— Каждый год Вы проводите вступительные экзамены в Высшую школу онкологии. Как Вы оцените подготовку современных студентов? О каких «дырах» в нашем образовании можно говорить?**

— Медицинское образование в России — это просто дыра. Без конкретики. Однако отдельно хотелось бы выделить вот что: субтотальное незнание английского — международного научного языка; тотальное непонимание, что такое молекулярная биология вообще и какова ее роль в медицине; полное непонимание, что такое этика в медицине и кто мы для пациента, а он для нас; тотальное отсутствие каких-либо навыков принятия решений и методологии критического мышления. А еще в крови у всех патерналистская модель жизни и полное отсутствие лидерских качеств.

**— Почему вообще возникла идея создать свой собственный проект — Высшую школу онкологии?**

— Идея возникла спонтанно и без какой-либо идеологической подоплеки. У меня, как у представителя ровно того же самого отечественного образования, не было ни малейшего понимания, что мы сейчас имеем, и мне казалось, что все не так уж и плохо. Меня только расстраивало наплевательское отношение к ординаторам и неравенство в доступе к образованию. И все. Конкурс был изначально «заточен» только на решение этой проблемы. Совершенно случайно жизнь столкнула меня с Вадимом Гущиным (хирург-онколог, директор отделения хирургической онкологии клиники Мерси, Балтимор, США — прим. ред.), который и придал этому проекту ту идеологию и смысл, которые в нем есть сейчас. От меня добавилось не столь важная вещь: создание из выпускников ВШО своего рода корпорации, которая способна двигать медицину в России значительно эффективнее, чем алгебраическая сумма усилий каждого из них по отдельности.

**— А в чем принципиальные отличия ВШО от государственной программы?**

— А нет никаких отличий. Начнем с того, что ВШО — это на данный момент не юридическое

лицо, а благотворительный грант от нашего фонда, который кроме финансовой части имеет еще и нематериальную — в виде организации дополнительного обучения сверх обычной программы. ВШО на данный момент — это «топинг» над государственной программой, который позволяет сформировать конкретные компетенции выпускников и измерить их критическое мышление, технологии и этику общения с пациентами, а также способность обучать других и так далее.

**— В этом году состоялся первый выпуск ВШО. Куда уйдут эти ребята? Что их ждет?**

— Начнем с того, что это не выпуск программы ВШО. Мы называем это окончанием 1-й ступени грантовой программы: когда мы сформировали команду, которая готова и может сообща работать, учиться дальше и учить других. Они все еще «наши», хоть и выпустились из ординатуры. Еще как минимум 3 года они будут продолжать занятия в том же режиме и, кроме того, обучать других, более молодых, резидентов грантовой программы ВШО.

Все они сейчас очень неплохо устроились по меркам среднего ординатора: часть зачислена в штат крупных стационаров, часть поступила в аспирантуру Национального онкоцентра им. Н.Н. Петрова. Да другого и быть не могло. Когда мы гарантируем, что устроим людей, мы это делаем.

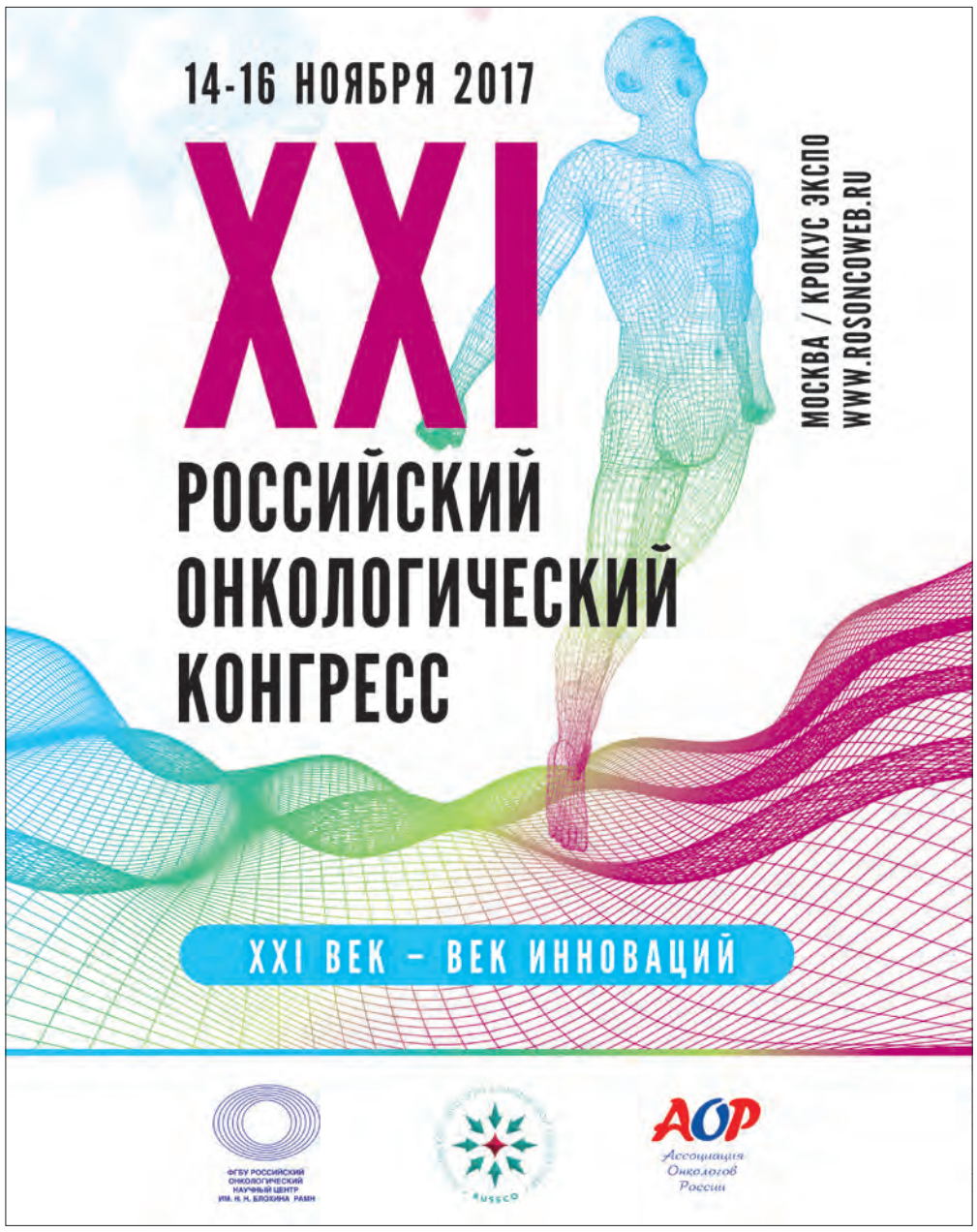
**— Готовы ли Вы поддерживать другие инициативы, направленные на повышение качества образования?**

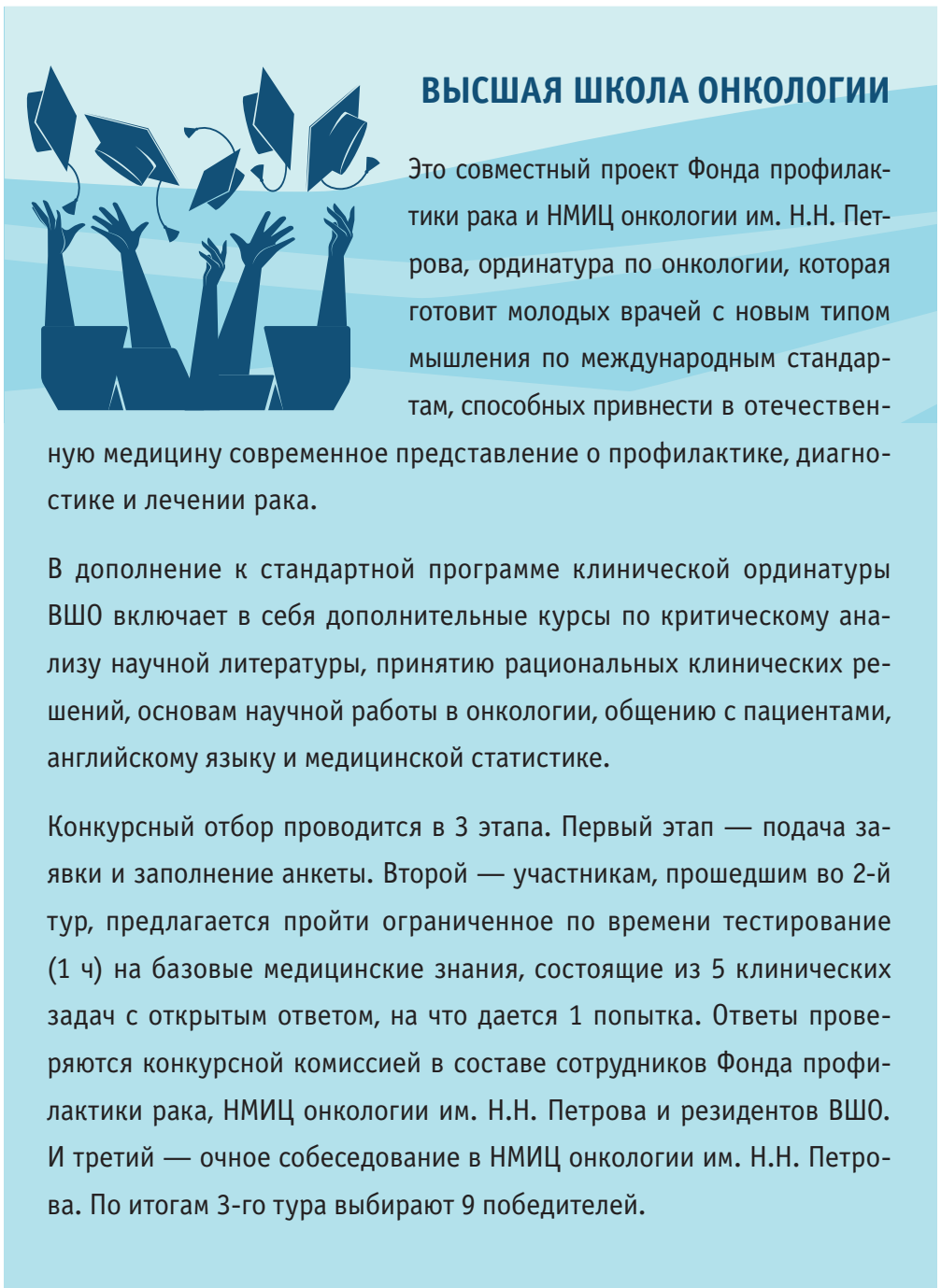
— Да, конечно. Именно для этого вообще-то мы и обучаем этих ребят. Кафедеральных методичек не ждите, у меня на них аллергия. А вот семинары, лекции и все остальное — это уже происходит прямо сейчас. Еще мы решили сделать такой регулярный сайд-проект «Рота господина Дэзэссара» по аналогии с «Тремя мушкетерами». Это проект для ребят, которые нам очень нравятся как потенциальные резиденты, но по каким-либо причинам они пока не в ВШО. С ними будут заниматься действующие резиденты по той же программе, что и они сами. Это двойной удар: готовим новые кадры, присматриваемся к ним и одновременно обучаем резидентов: ведь самый эффективный способ обучения себя — начать учить других.

Кроме того… раскрою тайну, наверное. У нас есть конкретный план создать по-настоящему хороший, престижный частный последипломный медицинский вуз, который дает максимально возможное образование и гарантирует действительно хорошее трудоустройство.

Программы этого вуза будут полностью соответствовать федеральным образовательным стандартам, но при этом опираться на компетентностную модель обучения. Мы будем формировать и измерять объективно и количественно конкретные, понятные, действительно нужные компетенции выпускников. А иначе не выпустим. Есть очень много важных фишек у этого будущего вуза, которые позволят реализовать эту дикую на первый взгляд идею. Сейчас мы ищем партнеров и инвесторов.

Подготовила **София Меньшикова**



## ВЫСШАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ

Это совместный проект Фонда профилактики рака и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ординатура по онкологии, которая готовит молодых врачей с новым типом мышления по международным стандартам, способных привнести в отечественную медицину современное представление о профилактике, диагностике и лечении рака.

В дополнение к стандартной программе клинической ординатуры ВШО включает в себя дополнительные курсы по критическому анализу научной литературы, принятию рациональных клинических решений, основам научной работы в онкологии, общению с пациентами, английскому языку и медицинской статистике.

Конкурсный отбор проводится в 3 этапа. Первый этап — подача заявки и заполнение анкеты. Второй — участникам, прошедшим во 2-й тур, предлагается пройти ограниченное по времени тестирование (1 ч) на базовые медицинские знания, состоящие из 5 клинических задач с открытым ответом, на что дается 1 попытка. Ответы проверяются конкурсной комиссией в составе сотрудников Фонда профилактики рака, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и резидентов ВШО. И третий — очное собеседование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. По итогам 3-го тура выбирают 9 победителей.

# Нобелевский лауреат **Джеймс Уотсон**: новая концепция лечения рака

**Джеймс Уотсон**
Американский биолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1962 г. совместно с Фрэнсисом Криком и Морисом Х.Ф. Уилкинсом за открытие структуры молекулы ДНК

Воздействие на антиоксидантную систему раковых клеток – еще одно новое слово в лечении, которое ждет онкологию в ближайшие годы. Об этом рассказал нобелевский лауреат Джеймс Уотсон на конференции EMBO RedoxRussia-2017.

Дж. Уотсон предложил новую концепцию, согласно которой после подавления антиоксидантной защиты опухоли будут гораздо лучше поддаваться лечению такими традиционными методами, как химио- и лучевая терапия, к которым некоторые из них остаются устойчивыми.

— На самом деле, есть два очевидных пути потенциальной «анти-антиоксидантной» терапии. Первый путь — использование ингибиторов, которые будут либо блокировать в раковых клетках синтез антиоксидантов, таких как глутатион и тиореоксин, либо блокировать их функционирование, — рассказывает нобелевский лауреат. — Второй путь — использование больших количеств активных форм кислорода (ROS) для нейтрализации антиоксидантов в клетках неизлечимых видов рака.

Для достижения результатов на 1-м пути можно понижать уровень NAD(P)H в раковых клетках — это позволит селективно блокировать уровень антиоксидантов. Для получения больших количеств ROS тоже уже есть проверенные препараты, например 3-бромпируват. На 2-м пути представляется перспективным использование микроорганизмов для поиска новых препаратов на указанных направлениях. Кстати, 2-й путь уже пытаются использовать для терапии лейкемии. Это может привести к программам лечения таких видов онкологических заболеваний, при которых в современном мире остается только молиться. На данный момент одними из самых трудных для терапии остаются лимфомы, рак поджелудочной железы, плохо лечится рак печени, и Дж. Уотсон полагает, что новый подход окажется наиболее эффективным. К слову, таргетное подавление системы антиоксидантов в опухолевых клетках приведет к тому, что они окажутся более беззащитными перед активными формами кислорода, которые неминуемо образуются в процессе клеточного метаболизма.

И такая форма воздействия уже существует: например, в США появился патент, согласно которому в качестве «отключения» антиоксидантной защиты в стволовых онкологических клетках предлагаются хиноны. По словам Уотсона, инновационная стратегия помимо явных плюсов со стороны эффективности обладает гораздо более доступной ценой, чем широко используемые сейчас моноклональные антитела стоимостью в десятки тысяч долларов.

# Мартин Берго: антиоксиданты не защищают от рака, а способствуют

**Мартин Берго**
Проф. молекулярной медицины, Каролинский институт, Швеция

Антиоксиданты способствуют прогрессированию меланомы и рака легких, усиливая метастазирование, и увеличивают риск канцерогенеза. Об этом в своем докладе на Международной конференции EMBO RedoxRussia-2017 рассказал Мартин Берго из Каролинского института.

Мартин Берго, онколог из Каролинского института, отмечает, что роль антиоксидантов в профилактике опухолей и их лечении — устоявшаяся и в корне неправильная догма, которую необходимо разрушить.

«Антиоксиданты ускоряют развитие метастазов рака легких и меланомы. Причем механизмы этого процесса разные: при меланоме задействуются посттрансляционные процессы, а при раке легких — эпигенетические и транскрипционные. Подобные эффекты мы наблюдали и на автономных клеточных культурах», — рассказал ученый. В своем докладе Берго задал два важных вопроса: защищают ли антиоксиданты от рака здоровых людей и помогают ли они бороться с ростом опухоли? На 1-й вопрос он ответил, представив ряд современных исследований, которые явно продемонстрировали отсутствие какого бы то ни было полезного эффекта или имели весьма спорный характер. В качестве же ответа на 2-й вопрос он привел результаты своих собственных исследований, которые проводились на мышах с раком легких. В них витамин Е, бета-каротин и другие антиоксиданты не подавляли опухолевый рост, а, наоборот, способствовали прогрессированию процесса, стимулировали рост опухолевых клеток и усиливали метастазирование. Аналогичная картина наблюдалась и при меланоме. При изолированном изучении раковых клеток обнаружилось, что применение антиоксидантов однократно никак на них не повлияло, а в хроническом эксперименте даже усилило их инвазивные свойства.

Материалы рубрики «Мнение» подготовила **Анна Хоружая**

Онкология Сегодня
№ 4 (23) 2017

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.
Шеф-редактор: Русаков И.Г.
Редактор: Камолов Б.Ш.
Руководитель контент-группы: Алексеев А.В.
Ведущий журналист: Абдуллаев Р.Т.
Ответственный секретарь: Сухачёва Е.Л.
Корректор: Зимилова Л.С.
Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
petrenko@abvpress.ru
Фото: Бакланов-Ёлкин Ю.Ю.
Дизайн и верстка: Степанова Е.В.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15. Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Заказ 171764.
Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.