

зировать показания к системной терапии и прогнозировать исход заболевания. Определение мутантного белка p53 в клетках рака молочной железы является дополнительным фактором прогноза течения заболевания и оценки агрессивности опухоли. Определение онкогена HER-2/neu играет особую роль в оценке

биологического потенциала клеток рака молочной железы и выборе адекватного режима системной терапии. Больным с HER-2/neu позитивным статусом в схеме лечения необходимо применение герцептина для блокирования действия HER-2/neu с целью увеличения позитивных ответов терапии.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

*И. Г. Гатауллин, С.В. Петров, А.В. Игуменов, А.А. Валеев
Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань
Казанский государственный медицинский университет
Казанская государственная медицинская академия*

Цель работы. Иммуногистохимический анализ ряда биомаркеров колоректального рака (КР).

Материал и методы. У 55 больных КР авидин-биотинным методом на парафиновых срезах исследована экспрессия мутантного белка гена p53, гена bcl-2, онкогена HER2/neu, активность пролиферации (PCNA, Ki-67), плотность сосудов (CD31), уровень РЭА и тетранектина.

Результаты. Подавляющее число опухолей КР (около 75%) имели высокий уровень пролиферации опухолевых клеток. В 85% из них отмечена позитивная окраска на онкобелок гена p53. Так как антитела DO7 метят в белке p53 N-концевой домен, то негативные случаи по p53 указывают на мутации в центральных или C-концевых доменах этого гена. Высокий уровень пролиферации выявлялся с одинаковой частотой в p53-позитивных

и p53-негативных опухолях КР. Это указывает на то, что место мутации в гене p53 не влияет на уровень пролиферации клеток КР. Онкобелок гена neu/erb-B2 обнаруживался в 15% наблюдений, это в 2 раза реже, чем бывает в клетках РМЖ. Белок гена bcl-2 мы выявили в 18% случаев. РЭА в 86% наблюдений либо обнаруживался в клетках слабо, либо не выявлялся. Так как степень дифференцировки клеток КР прямо пропорциональна экспрессии РЭА, то большинство наших наблюдений КР мы отнесли к слабо дифференцированным карциномам. Для них был характерен высокий уровень пролиферации. Уровень неоангиогенеза в 85% наблюдений был слабым или умеренным. Тетранектин (маркер раковой стромы) выявлялся в 39% случаев.

Вывод. Наиболее важными биомаркерами КР следует считать PCNA/Ki-67, p53 и РЭА.

ЗАВИСИМОСТЬ БЕЗОПАСНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ОТ КАЧЕСТВА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Т.А. Гуськова, Ф.И. Комаров, Л.М. Чувильская, З.В. Елисеева
Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества,
эффективности, безопасности лекарственных средств*

Главная заповедь врача – «НЕ НАВРЕДИ». Это справедливо по отношению к противоопухолевым препаратам, так как практически все они обладают высокой токсичностью. Поэтому доклиническая оценка бе-

зопасности противоопухолевых средств имеет огромное значение. Для этого необходимо выявить клинические симптомы токсичности у экспериментальных животных, в том числе изменения функции органов и структуры кле-

ток и тканей, а также степень обратимости выявленной патологии. Важно изучить местную переносимость препарата при предполагаемом способе применения. В частности, у препаратов, предназначенных для внутривенного введения, необходимо оценить состояние не только стенки сосуда в месте введения, но и клеток крови.

Результаты токсикологических исследований должны учитываться при разработке общей концепции и дизайна Протокола клинического исследования. Все токсические эффекты, выявленные у животных, обязательно отражаются в Протоколе исследования, особенно I-II фазы, и вносятся в Информацию для пациента. Например, если у животных отмечены патологические изменения, в целях безопасности пациенты с такой патологией не включаются в исследование, а в дизайне Протокола предусматриваются методы устранения возможных нежелательных эффектов.

В настоящее время в России воспроизводится большое количество зарубежных противоопухолевых препаратов – генерики. Токсичность таких генериков изучают по укороченной схеме. Основная задача токсикологической оценки генерика сводится к установлению идентичности зарегистрированному в России аналогу, прототипу в рамках острой и субхронической токсичности. Схема изучения субхронической токсичности

должна включать оценку функционального состояния и структуры всех органов и систем организма, в отношении которых известно нежелательное воздействие прототипа, примененного в дозах, вызывающих токсические эффекты (гематологические, биохимические и, обязательно, патоморфологические методы исследования). При воспроизводстве противоопухолевых препаратов нередко допускаются отличия в составе лекарственной формы, что может привести к изменению токсических свойств генерика и оказать негативное влияние на пациента при длительном применении. Поэтому в субхроническом эксперименте препарат следует вводить не менее 2 нед или проводить несколько коротких курсов в соответствии с клинической инструкцией по применению. Органы и ткани животных изучают после окончания введения препарата и через 2-4 нед после его отмены. Оценка степени обратимости выявленной патологии также важна при определении соответствия генерика прототипу. Только идентичность токсических свойств прототипа и генерика дает основание передать последний в клинику. Такой подход к оценке безопасности генериков вполне оправдан, так как оценка биоэквивалентности сравниваемых препаратов при однократном применении позволяет судить только об идентичности действующего вещества.

РОНКОЛЕЙКИН, РЕАФЕРОН И АРАНОЗА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

*Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
ММА им. И.М. Сеченова, Москва*

Результаты лечения больных метастатической меланомой кожи (ММК) остаются неудовлетворительными, поэтому поиск новых противоопухолевых препаратов и комбинаций продолжается и в настоящее время. Особый интерес представляет отечественный цитостатик араноза (производное нитрозо мочевины), продемонстрировавшая эффективность в монорежиме у 20% больных.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость новых, разработанных в отделении биотерапии опухолей РОНЦ РАМН биохимиотерапевтичес-

ких режимов при МКК на основе аранозы и рекомбинантных отечественных цитокинов – Ронколейкина (интерлейкин-2), Реаферона (интерферон-α). Планируемое количество больных – 150 человек. За период с января по декабрь 2003 г. в исследование был включен 52 больных ММК, из них к настоящему времени более 2 курсов получили 38. Эффективность оценивалась по критериям RECIST, токсичность – по критериям NCICCTC. Результаты представлены в таблице.

Среди наиболее часто встречаемых побочных эф-

Группа	Режим	Эффективность			
		ПО	ЧО	ОО, %	СБ
Араноза+ Ронлейкин n=15	1 г, 3 дня, 1 нед. 2 мг, 9 дней, 2-3 нед.	–	2	13,3	5
Араноза+ Реаферон n=11	1 г, 3 дня, 1 нед. 5 MTU, 9 дней, 2-3 нед.	1	3	36,4	3
Араноза+ Ронколейкин+ Реаферон n=12	1 г, 3 дня, 1 нед. 2 мг, 9 дней, 2-3 нед. 5 MTU, 9 дней, 2-3 нед.	–	1	8,3	6
Примечания. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – общий ответ; СБ – стабилизация болезни					