

С.А. Шалимов  
И.И. Волченкова  
А.А. Литвиненко  
Н.Н. Майданевич  
Н.Н. Майданевич  
М.В. Нежина  
Е.В. Ленок

Институт онкологии  
АМН Украины, Киев, Украина

## ПРИМЕНЕНИЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ПЛАТИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ЯЗВЫ КОЖИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ключевые слова:** рак молочной железы, опухолевая язва кожи, препарат, содержащий комплекс платины, эффективность, переносимость.

**Резюме.** Новый отечественный противоопухолевый препарат, содержащий комплексы платины, присоединенные к дезоксирибонуклеиновой кислоте, был использован для местного применения при опухолевой язве кожи молочной железы у 12 больных с местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, устойчивым к стандартной терапии. Объективные эффекты в виде полной и частичной регрессии были зарегистрированы у всех больных без каких-либо токсических эффектов, связанных с местным применением исследованного препарата.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоперабельный рак молочной железы (РМЖ) остается неизлечимым заболеванием. По разным данным у 18,6–50,0% больных рано или поздно прогрессирование процесса проявляется симптомами, связанными со специфическими изменениями кожи молочной железы, которые являются следствием распада местно-распространенной опухоли или трофических нарушений, вызванных метастатическим поражением кожи. Обычно изъязвления кожи сопровождаются некрозом тканей с неизбежным инфицированием и последующим образованием зловонных язв с обильным гнойным отделяемым, что не только значительно утяжеляет течение заболевания, но и причиняет больным значительное беспокойство, требуя постоянных гигиенических мер и проведения систематических перевязок. У больных появляются признаки интоксикации вследствие всасывания продуктов распада и воспалительного процесса, возникают проблемы из-за плохо контролируемого неприятного запаха и необходимости очищения ран от некротизированных тканей механическими и ферментативными методами в сочетании с симптоматическим лечением антибактериальными средствами и дезинфекцией. При достаточно неагрессивном течении заболевания, то есть когда периоды стабилизации длительные, а поражение кожи изолировано, клиническая картина может развиваться в течение многих месяцев и даже лет, существенно влияя на общее состояние больных и значительно снижая качество их жизни.

Концепция неизлечимости неоперабельного РМЖ определяет выбор тактики лечения опухолевой язвы на коже, направленной на максимальное продление жизни и облегчение состояния пациентки. Один из множества методов лечения больных РМЖ с поражениями кожи — местное применение цитостатика милтефозина [1]. Как представитель нового класса антипролиферативных веществ, содержащий фосфолипиды, милтефозин способен проникать через кожу и двойной липидный слой клеточных

мембран, после проникновения взаимодействовать с фосфолипазой С и протеинкиназой С, а следовательно — ингибировать их активность и биосинтез фосфатидилхолина, что приводит к нарушению дифференцировки опухолевых клеток и их апоптозу [2]. При назначении этого препарата больным клинический результат с эпителизацией и полным исчезновением изъязвлений достигается довольно редко.

Как показали наши клинические исследования, перспективным цитостатиком для местного применения является новое производное платины — поли{гексакис[хлороамминакваплатина(II)]-μ-дезоксирибонуклеат, которое представляет собой активную субстанцию лекарственного препарата полиплатиллена (ППл) [3]. В составе этой субстанции — платиносодержащие комплексы, присоединенные к депротонированной высокомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоте, за счет которой эти комплексы с высокой степенью избирательности поглощаются опухолевыми клетками, а после поглощения отщепляются и взаимодействуют с молекулами РНК, ДНК, АТФазы и тубулина, нарушая их структуру и функции, вследствие чего клетки погибают не только по механизмам апоптоза, но и некроза [4]. По данным наших исследований, у ППл противоопухолевая активность сочетается с выраженными антимикробными и антивирусными свойствами [5]. Он хорошо переносится большинством больных в случае внутрисосудистого и внутриместного введения [6, 7], обеспечивает клинический эффект при использовании в аппликациях при лечении рака ротоглотки [8], челюсти и метастатических поражений кожи у больных со злокачественными новообразованиями, локализованными в различных областях головы и шеи.

Цель данной работы заключалась в исследовании результатов местного применения нового производного платины при опухолевой язве кожи молочной железы у больных с местно-распространенными и метастатическими формами РМЖ.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе использован ППл («Платос», Киев), полученный по разработанной нами методике [9], который представляет собой водный раствор цитрата натрия (0,015 моль/л) и хлорида натрия (0,15 моль/л), в 1 мл содержащий 1,5 мг активной субстанции. Препарат применяли для лечения больных в Институте онкологии АМН Украины в 2004 г. Его назначали для местного применения 1 раз в сутки в течение 11–12 нед. Количество препарата, необходимое для применения, зависело только от размера обрабатываемого участка кожи, включающего поверхность, выходящую на 2 см за край видимого поражения, и рассчитывалось исходя из дозы 0,5–2,0 мл на 1 см<sup>2</sup> обрабатываемой поверхности тела. Суточная доза обычно составляла 10–20 мл, а суммарно принятая — 840–1680 мл. Половину суточной дозы использовали для капельного нанесения непосредственно на поверхность опухолевой язвы, а половину — для пропитки марлевых салфеток, которыми ее прикрывали после нанесения препарата.

Лечение проводили у 12 пациенток с цитологически верифицированным (железистый рак) РМЖ, который сопровождался поражением кожи молочной железы вследствие распада опухоли. У 6 из них наряду с изменениями кожи были обнаружены метастазы в легких и костях. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных (n = 12)

Учитываемые факторы	Показатель клинической характеристики
Возраст, годы средний	38–66 51,3
Локализация внекожных метастазов:	
– легкие	2
– кости	4
Параллельное противоопухолевое лечение:	
– полихимиотерапия с включением антрациклиновых антибиотиков	4
– гормонотерапия	2
– облучение в комплексе с полихимиотерапией или гормонотерапией	2
– в период применения ППл не проводилось	4

Общее состояние больных соответствовало индексу Карновского > 60 или 70%. Ранее всем больным проводили противоопухолевое лечение (3–4 линии химио- и гормонотерапии с применением антрациклиновых антибиотиков, лучевая терапия). В период назначения ППл 4 (33,3%) больных из 5, у которых не отмечено ответа на предварительно проведенную терапию, не получали дополнительного лечения, а 8 (66,7%) параллельно продолжали принимать курсы полихимиотерапии, гормонотерапии и лучевой терапии.

Результаты лечения оценивали по симптоматическому и объективному эффектам. О симптоматическом эффекте судили в ходе лечения, осуществляя регулярный контроль за пациентками. Объективный эффект определяли через 8–12 нед после начала использования исследуемого метода лечения с

помощью критериев ВОЗ для неизмеримых опухолей [10]. Клинический, биохимический анализ, физикальное обследование проводили каждые 4 нед. Обследование специальными методами (ЭКГ, рентген, компьютерная томография) проводили в зависимости от клинических показаний.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Местное применение ППл оказывало благоприятное влияние на течение заболевания у всех пациентов. Это выразилось прежде всего быстрым проявлением симптоматического эффекта. Уже через сутки после нанесения препарата на пораженный участок кожи уменьшалась интенсивность запаха, размытые края очагов поражения обретали четкие контуры; на 1-е или 3-и сутки запах исчезал полностью, уменьшался объем некротических масс и гнойного отделяемого. По мере продолжения лечения появлялись признаки заполнения раневой полости грануляционной тканью и эпителизации, положительный симптоматический эффект усиливался и достигал максимума к концу лечения, когда раневая поверхность кожи уменьшалась более чем на 90% или исчезала полностью.

Симптоматический эффект у всех больных сопровождался объективным лечебным эффектом разной степени выраженности. Общая эффективность лечения оказалась очень высокой и составила 100%. При этом следует отметить, что несмотря на распространенность процесса и высокую частоту (41,7%) отсутствия у пациенток ответа на терапию, у 4 (33,3%) больных удалось достичь полного эффекта, а у 8 (66,7%) — частичного. Время до прогрессирования превысило 6 мес после окончания курса лечения при продолжающемся наблюдении. Различия эффективности в зависимости от предшествующей терапии не обнаружены.

Как и ожидалось, исследуемый препарат хорошо переносили все больные. У 4 из них, не получавших в период применения препарата как в суточной дозе 0,5 мл на 1 см<sup>2</sup>, так и при ее прогрессивном увеличении до 2 мл на 1 см<sup>2</sup>, другой противоопухолевой терапии, каких-либо побочных реакций не выявлено. У 8 больных, которые принимали ППл на фоне параллельно проводимого дополнительного лечения, отмечены побочные реакции — общая слабость и тошнота легкой степени выраженности. Однако их связь с приемом ППл сомнительна, поскольку они характерны и для других видов терапии. По нашему мнению, вероятность проявления токсических эффектов ППл или усиление токсичности дополнительной терапии при его применении очень мала, так как суточная доза препарата составляла примерно  $\frac{1}{80}$  терапевтической, а последняя, судя по химиотерапевтическому индексу, определенному нами в экспериментах на животных, в свою очередь ниже одной токсичной дозы почти в 3 раза. Из-за большой разницы между суточной дозой для местного применения и токсичной препарат назнача-

ли больным без опасения передозировки даже при обширных кожных поражениях. Лечение не требовало госпитализации, могло проводиться самой больной, ее родственниками или медицинской сестрой в домашних условиях.

Поскольку в литературе имеется большое количество данных по изучению эффективности местного применения милтефозина, представляется целесообразным сравнить их с предварительными результатами нашего исследования. Большинство авторов оценивают милтефозин как препарат, проявляющий выраженный паллиативный эффект, как в случае сочетания с системным лечением (химио-, гормонотерапией), так и в случае резистентности к последнему [11–18]. В табл. 2 приведены результаты наиболее крупных исследований милтефозина, включающих в целом 870 человек в возрасте от 28 до 90 лет. Так, по данным, опубликованным в различных источниках, объективный эффект милтефозина в виде полной и частичной регрессии составляет от 27,0 до 53,3%, а с учетом стабилизации состояния достигает 75%. Медиана времени до прогрессирования заболевания в самой многочисленной группе из 443 больных составила 6,8 мес, тогда как по результатам двойного слепого исследования у 52 больных в ходе III фазы клинических испытаний этот показатель составлял только 2 мес. При анализе эффективности милтефозина, проведенном авторами работ [11, 15], отмечено, что наиболее значимыми факторами ее прогноза оказались длительность ранее стандартного лечения и степень поражения кожи. У больных, принимавших милтефозин после проведения 3–4 курсов химио- или гормонотерапии, частота полной и частичной регрессий снизилась до 27%. Объективный эффект снижался до 15–17% при наличии больших участков поражения кожи, в то время как при небольших поверхностных изменениях он повышался до 28–41%.

Таблица 2

Лечебный эффект милтефозина согласно данным литературы

Литературный источник	Количество больных	Общий эффект, %	Степень выраженности эффекта	Время до прогрессирования, мес
[11]	443	27,0	Полный + частичный ответ	6,8 (медиана)
[12]	302	75,0	Полный + частичный ответ + стабилизация состояния	Нет данных
[13]	73	53,3	Полный + частичный ответ	5–5,2
[14]	52	42,1	Полный + частичный ответ	2

Мы сравнили лечебный эффект ППл и милтефозина, используя данные, полученные В.М. Моисеенко и соавторами [15], которые включили в исследование 11 больных, сопоставимых с лечеными нами по возрасту, морфологическим вариантам опухоли и степени ее распространенности, а также по предварительно проведенному лечению.

ППл выгодно отличается от милтефозина как по общему объективному эффекту и степени его выраженности, так и по времени до прогрессирования заболевания (табл. 3). При назначении исследуемого нами препарата клинический эффект с эпителиза-

цией язвы и полной или частичной регрессией опухоли был достигнут у всех больных, что отмечали в течение более 6 мес. При применении милтефозина достичь аналогичного результата не удалось ни в одном случае. Этот препарат не только не был эффективным у всей популяции больных, но и степень выраженности его эффекта находилась всего лишь на уровне частичной регрессии или стабилизации состояния длительностью 2,3 и 2,7 мес соответственно.

Таблица 3

Сравнение лечебных эффектов ППл и милтефозина

Препарат	Количество больных	Частота лечебного эффекта, %					Время до прогрессирования, мес	
		общего	полного	частичного	стабилизации состояния	прогрессирования заболевания	при регрессии	при стабилизации состояния
ППл	12	100	33,3	66,7	0	0	> 6	
Милтефозин	11	54,6	0	27,3	27,3	45,4	2,3	2,7

Милтефозин уступает ППл по скорости достижения ответа на лечение и по переносимости. Для проявления эффекта первого требуется длительное применение, которое при положительной динамике и хорошей переносимости продолжается вплоть до рецидива новообразования или до возникновения побочных эффектов, выражающихся обычно местно дерматитом, атрофией кожи, а в тяжелых случаях — изъязвлением, некрозом или другим поражением, возникающими на фоне опухолевой язвы [19]. При очень обширных или множественных изъязвлениях применение милтефозина связано с опасностью передозировки, при которой существует высокая вероятность проявления системных токсических эффектов в виде анорексии, тошноты и рвоты, требующих отмены препарата [15].

Следует отметить также, что благодаря присутствию исследуемому нами препарату антимикробным свойствам его применение быстро устраняет неприятный запах. Кроме того, ППл после нанесения на пораженный участок кожи хорошо впитывается, а для того чтобы впитался милтефозин, его необходимо втирать круговыми движениями с легким надавливанием, используя одноразовые перчатки.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что результаты данного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата у больных РМЖ с опухолевой язвой кожи молочной железы. При его местном применении лечение было более результативным и безопасным, чем лечение милтефозином, оно не зависело от распространенности процесса и предшествующей терапии. Отсутствие проявлений токсичности при местном применении является важным фактором, так как все больные с иноперабельным РМЖ получают несколько линий терапии лекарственными средствами, главным недостатком которых является высокая токсичность, снижающая функциональные резервы организма и требующая снижения

дозы препаратов. Это неизбежно ведет к снижению эффективности лечения и не позволяет достигать главной цели — повышения выживаемости и улучшения качества жизни больных с местно-распространенными и метастатическими формами РМЖ. Появление нового эффективного и нетоксичного противоопухолевого препарата для местного применения несомненно расширяет возможности лечения больных со злокачественными новообразованиями указанной локализации.

## ВЫВОДЫ

1. Лечение опухолевых изъязвлений кожи молочной железы у больных с распространенными формами РМЖ, включающее местное применение нового оригинального производного платины, характеризовалось высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

2. Объективный лечебный эффект исследуемого препарата в виде полной и частичной регрессии с эпителизацией и исчезновением опухолевых изъязвлений кожи был достигнут у всех пациенток, в том числе в случае резистентности к стандартному лечению с применением антрациклиновых антибиотиков.

3. Исследованный препарат не является альтернативой в отношении другого вида противоопухолевой терапии и может быть назначен после ее проведения или параллельно на ее фоне. Местное применение ППл не вызывало каких-либо побочных реакций и не усиливало токсичности параллельно проводимой радио-, химио- или гормонотерапии.

4. Эффективность лечения больных РМЖ с опухолевой язвой кожи предложенным методом не зависела от распространенности злокачественного новообразования и уже проведенной противоопухолевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Райт М. Милтекс: новаторская фармакология для паллиативного лечения злокачественных поражений кожи при раке молочной железы. Pharmecum 1996; (3): 5–7.
2. Uberall F, Oberhuber H, Maly K, et al. Hexadecylphospholine inhibits inositol phosphate formation and protein kinase C activity. Cancer Res 1991; 51: 807–12.
3. Volchenskova II, Maidanevich NN, Budarin LI, et al. Derivatives of platinum (P) with polianion of deoxyribonucleic acid, method for obtaining them and pharmaceutical antitumor preparation based on them. European Patent 0374267 A1. Europ Pat Bul 1990; (1990/26): 27.
4. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Литвиненко АА и др. Лечение неоперабельных опухолей органов брюшной полости. К: Преса України, 1998. 253 с.
5. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Медведский ЕБ и др. Противовирусное действие макромолекулярного производного платины с дезоксирибонуклеиновой кислотой у больных со злокачественной опухолью печени. Клин хирургия 1994; (8): 36–8.
6. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченкова ИИ. Механизм действия, свойства нового противоопухолевого химиопрепарата «Полиплатиллен» и возможности его применения в смежных с онкологией областях. Клин хирургия 1996; (6): 28–30.
7. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченкова ИИ. Результаты и перспективы применения нового химиопрепарата поли-

платиллена, обладающего противоопухолевыми и противовирусными свойствами. Клин хирургия 1997; (2): 9–12.

8. Шалимов СО, Волченкова II, Паламарчук ВВ та ін. Аплікаційний препарат для лікування раку ротової частини глотки та спосіб його застосування. Деклараційний патент України 70455 А. Бюл 2004; (10) від 15.10.2004.

9. Шалимов СО, Волченкова II, Майданевич НН. Спосіб одержання комплексної сполуки платини (II) з н-ДНК. Деклараційний патент України 60597 А. Бюл 2003; (10) від 15.10.2003.

10. Горбунова ВА, Орел НФ, Зарук ВА. Новые рекомендации по оценке эффективности лечения солидных опухолей и принципы работы по «качественной клинической практике» (GCP). Вопр онкол 2001; 47 (6): 718 – 21.

11. David M. Topical treatment of skin metastases with 6% miltefosine solution (Miltex) in patients with breast cancer. A metaanalysis of 443 patients. Proc Cancer Meeting in Denver, 1997 (abstr). 525 p.

12. Burk R. Clinical aspects of miltefosine and its topical formulation Miltex. Drugs of Today 1994; (30, suppl B): 59–72.

13. Cheverton P. Palliative management of breast carcinoma skin metastases using 6% miltefosine solution applied topically: results of compassionate use programme. Europ J Cancer 1997; (3): 657.

14. Leonard R. Double-blind, placebo-controlled, multicenter study of 6% miltefosine solution. Proc ASCO, 1999 (abstr). 481 p.

15. Моисеенко ВМ, Орлова РВ, Ермакова НА и др. Применение милтекса для лечения метастатических поражений кожи при раке молочной железы. Вопр онкол 2000; 46 (5): 600–3.

16. Gaafar R, Hamza M, Gas-El-Mawla N. Hexadecylphosphocholine in the topical treatment of skin metastasized breast cancer. J Egypt Nat Cancer Inst 1992; 5: 585–94.

17. Temperley G. Phase II study of 6% miltefosine solution (Miltex) as local treatment in cutaneous metastatic breast cancer patients. Proc ESMO Meeting, 1998 (abstr). 390 p.

18. Koliner L. Phase II study of 6% miltefosine (Miltex) as local treatment in cutaneous metastatic breast cancer patients. Preliminary results. Proc ESMO Meeting, 1998 (abstr). 146 p.

19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М: АстраФармСервис, 1998. 1600 с.

## APPLICATION OF AN ORIGINAL DERIVATIVE OF PLATINUM FOR TREATMENT OF ULCERATED SKIN IN BREAST CANCER

S.A. Shalimov, I.I. Volchenskova, A.A. Litvinenko, N.N. Majdanevich, N.N. Majdanevich, M.V. Nezhina, E.V. Lenok

**Summary.** A new domestic anti-tumor drug containing platinum complexes linked to deoxyribonucleic acid was applied for local treatment of skin ulcers in 12 patients with locally disseminated or metastatic breast cancer resistant to standard techniques. Curative effects in the form of full or partial regressions were registered in all the patients without any toxic effects associated with the studied drug.

**Key Words:** breast cancer, tumoral ulcer, drug containing platinum complex, efficacy, tolerance.

### Адрес для переписки:

Волченкова И.И.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМН Украины