

Т.К. Холиков
Ф.Ю. Меметов
М.А. Гафур-Ахунов

Республиканский онкологический
научный центр МЗ РУз,
Ташкент, Республика
Узбекистан

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ЛАКТО- ФЛОР В КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

Ключевые слова: рак кожи,
лечение, биологически активный
препарат Лакто-ФЛОР,
эффективность.

Резюме. Изучены результаты лечения 364 больных раком кожи, из которых 52 пациента в процессе лечения получали биологически активный препарат Лакто-ФЛОР. Включение препарата Лакто-ФЛОР в схемы комбинированного и комплексного лечения таких больных повышает частоту полных регрессий опухоли на 11,4%. Применение препарата Лакто-ФЛОР позволяет добиться снижения выраженности лучевых повреждений, токсических эффектов химиотерапии, а также способствует быстрому заживлению послеоперационной раны.

В настоящее время в общей структуре онкологической заболеваемости в большинстве стран мира отмечается значительный рост частоты рака кожи (РК), который уже называют «тихой» эпидемией. Большая частота рецидивов после проведенного лечения, преимущественная локализация на коже головы и шеи, увеличение числа первично-множественных и распространенных форм РК обуславливают важное практическое значение поиска новых и совершенствование стандартных методов лечения при этом заболевании [2, 3, 7].

Препарат Лакто-ФЛОР, разработанный в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз, представляет собой природный комплекс, выделяемый из молозива коров. Лакто-ФЛОР содержит белки молекулярной массой 0,5–140 кДа: α-лактальбумин, а также α-, β- и γ-глобулины [4]. Препарат утвержден Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств МЗ РУз в 1999 г. Лакто-ФЛОР повышает эффективность химио- и/или лучевой терапии при злокачественных новообразованиях, снижает побочные эффекты проводимого лечения, оказывает противовоспалительное, тканерепарирующее и иммуномодулирующее действие. Кроме того, препарат усиливает метаболические процессы на клеточном и тканевом уровне, обладает антиоксидантным свойством и повышает неспецифическую резистентность организма [1, 5].

Цель исследования — изучение эффективности биологически активного препарата Лакто-ФЛОР в комбинированном и комплексном лечении больных РК.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты лечения 364 больных РК. Из них 52 пациента составили I (основную) группу, в которой в процессе лечения применяли Лакто-ФЛОР. Во II (контрольную) группу вошли 312 больных, получавших стандартные схемы лечения без

Лакто-ФЛОРа. Группы участников исследования были подобраны с учетом схожих клинических характеристик. Мужчин всего было 193 (53,0%), женщин — 171 (47,0%). Средний возраст больных составил 60,6 года. В возрасте от 15 до 44 лет было минимальное число пациентов — 49 (13,5%), остальная часть больных входила в более старшие возрастные группы, причем 77 (21,2%) пациентов были в возрасте 65–69 лет. Распределение больных РК согласно Международной классификации злокачественных новообразований по системе TNM (2002 г.) представлено в табл. 1. Как видно, наибольшее число пациентов находилось на II стадии заболевания.

Таблица 1
Распределение больных РК по стадиям и системе TNM

TNM	Стадия	Число больных			
		группа I (основная)		группа II (контрольная)	
		абс.	%	абс.	%
T1N0M0	I	13	25,0	72	23,1
T2N0M0	II	22	42,3	140	44,9
T3N0M0					
T2N1M0	III	11	21,2	65	20,8
T3N1M0					
T4N0M1	IV	6	11,5	35	11,2
T4N1M1					
Всего:		52	100,0	312	100,0

Для верификации диагноза 56 (15,4%) больным были сделаны мазки-отпечатки с поверхности опухоли, у 308 (84,6%) проведена биопсия распределения по гистологическому типу: плоскоклеточный неороговевающий РК отмечали у 147 (40,4%) больных, плоскоклеточный ороговевающий — у 161 (44,2%) и базально-клеточный РК — у 56 (15,4%) пациентов. При формировании групп пациентов рандомизировали по гистологическому типу РК — как в общей выборке, так и в группах I и II, соотношение частоты перечисленных гистологических форм опухолей составляло 1:1:0,3.

315 (86,5%) больных предъявляли жалобы на наличие безболезненного опухолевого образования, 42 (11,5%) — на наличие безболезненной язвы, при этом кровотечение отмечали только у 7 (1,9%) пациентов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Темп роста опухоли менее 0,55 см/мес был установлен у 217 (59,6%) больных и более 0,55 см/мес — у 147 (40,4%). У 336 (92,3%) пациентов опухоль была первичная, у 28 (7,7%) — рецидив заболевания. У 28 (7,7%) больных опухоль локализовалась на верхних конечностях, у 7 (1,9%) — в ягодичной области, у 28 (7,7%) — на нижней губе, у 28 (7,7%) — в области века, у 14 (3,8%) — в области грудной клетки, у 35 (9,6%) — в теменной области, у 28 (7,7%) — в шейной области, у 42 (11,5%) — в височной области, у 70 (19,2%) — на нижних конечностях, у 28 (7,7%) — на лице, у 21 (5,8%) — в заушной области и у 35 (9,6%) пациентов — в области носа. У 350 (96,2%) больных опухоль имела солидный характер и у 14 (3,8%) — выявлено множественное поражение.

У 140 (38,5%) участников исследования поверхность опухоли была бугристая, у 77 (21,2%) — кровоточащая, у 28 (7,7%) — распадающаяся. При этом четкие границы опухоли определялись у 84 (23,1%) пациентов, нечеткие — у 280 (76,9%). Размер опухоли до 0,5 см был установлен у 7 (1,9%) больных, до 1 см — у 63 (17,3%), до 2 см — у 77 (21,2%), до 5 см — у 182 (50,0%) и более 5 см — у 35 (9,6%) пациентов. У 49 (13,5%) больных отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов.

В табл. 2 представлены виды проведенной комбинированной и комплексной терапии у больных РК. Полихимиотерапию (ПХТ) как самостоятельный метод или в комбинации с другими проводили по схеме: цисплатин в/в 50 мг/м² (2, 8-й дни), флуороурацил в/в 500 мг/м² (1, 3, 5, 7, 9-й дни), метотрексат интратуморально 25 мг/м² (1, 3, 6, 9-й дни). За 5 дней до ПХТ Лакто-ФЛОР вводили ежедневно, однократно интратуморально в объеме 2 мл — 5 суток, затем выполняли ПХТ. В качестве монокимиотерапии (МХТ) применяли метотрексат в суммарной дозе 50–100 мг/м² (по 25 мг/м² интратуморально в 1, 4, 7, 10-й дни 1–3 цикла) через 3 нед. Лучевую терапию (ЛТ) проводили по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 30 Гр; в случае неполной регрессии опухоли проводили дополнительное облучение в том же режиме до СОД 50 Гр. Хирургические операции выполняли в виде как местного иссечения, так и широкого иссечения опухоли.

Таблица 2

Виды комбинированной и комплексной терапии больных РК

Схемы лечения	Число больных			
	группа I		группа II	
	абс.	%	абс.	%
ПХТ	17	32,7	25	8,0
Операция	17	32,7	125	40,1
Операция + ПХТ	4	7,7	40	12,8
ЛТ	4	7,7	42	13,5
ПХТ + ЛТ	4	7,7	11	3,5
Операция + ЛТ	2	3,8	45	14,4
Операция + ПХТ + ЛТ	2	3,8	15	4,8
МХТ	2	3,8	9	2,9
Итого:	52	100,0	312	100,0

В I (основной) группе Лакто-ФЛОР применяли в виде интратуморальных инъекций по 2 мл в течение 10–15 дней до 20–30 мл, в зависимости от размера опухоли. По 5 инъекций Лакто-ФЛОР вы-

полняли до начала специального лечения: до ПХТ, МХТ, ЛТ или до оперативного вмешательства. Дальнейшее введение препарата осуществляли (в зависимости от схемы лечения) после операции (5 инъекций), в процессе проведения МХТ (5 инъекций), ЛТ (5–10 инъекций) или ПХТ (10 инъекций).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность проведенной терапии оценивали через 1 мес после ее окончания в соответствии с рекомендациями ВОЗ при лучевом и химиотерапевтическом лечении [6]. Как следует из табл. 3, добавление Лакто-ФЛОР к традиционным методам лечения больных РК сопровождается выраженной тенденцией к повышению частоты полных регрессий (ПР) опухоли независимо от базовой методики лечения. Средняя частота ПР опухоли в I группе больных составила 33,3%, во II группе — 23,0%; частичных регрессий — 37,1 и 33,3%; стабилизации опухолевого процесса — 29,6 и 43,7% соответственно. При этом у больных, получавших Лакто-ФЛОР, отмечали меньшую выраженность лучевых повреждений, снижение токсических эффектов ХТ, а также более раннее заживление послеоперационной раны. Суммарная частота рецидивов в основной (I) группе была на 10% ниже, чем в контрольной (II).

Таблица 3

Эффективность лечения больных РК

Схемы лечения	Группа	Объективный ответ							
		ПР		Частичная регрессия		Стабилизация		Прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПХТ	I, n = 17	5	29,4	7	41,2	5	29,4	—	—
	II, n = 25	5	20,0	12	48,0	8	32,0	—	—
ЛТ	I, n = 4	1	25,0	1	25,0	2	50,0	—	—
	II, n = 42	8	19,0	9	21,4	25	59,5	—	—
ПХТ + ЛТ	I, n = 4	2	50,0	1	25,0	1	25,0	—	—
	II, n = 11	4	36,4	4	36,4	3	27,2	—	—
МХТ	I, n = 2	1	50,0	1	50,0	—	—	—	—
	II, n = 9	3	33,3	4	44,4	2	22,2	—	—

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных РК оказалась выше в группах с применением Лакто-ФЛОР (табл. 4) независимо от стандартного лечения (так же, как и непосредственный объективный ответ на лечение (см. табл. 3)). Средняя 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе I составила 97,8%, в группе II — 93,8%; средняя 5-летняя безрецидивная выживаемость соответственно 93,2 и 84,1%. Полученная разница статистически недостоверна в связи с небольшим числом наблюдений в группах пациентов с применением Лакто-ФЛОР. Тем не менее, можно отметить совпадение тенденций влияния Лакто-ФЛОР на непосредственные и отдаленные результаты лечения, в частности, его наибольшее влияние на эффективность лечения при комбинировании с (ПХТ+ЛТ) или МХТ (ПР — 50%, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость — 100%) (см. табл. 3, 4).

Таблица 4
Безрецидивная выживаемость больных РК при различных методах лечения

Схемы лечения	Группа	Выживаемость, %	
		3-летия	5-летия
ПХТ	I	94,1 ± 4,4	88,2 ± 7,8
	II	92,0 ± 4,4	84,0 ± 4,1
Операция	I	88,2 ± 7,8	82,4 ± 9,2
	II	84,0 ± 4,9	72,0 ± 4,0
Операция + ПХТ	I	100,0	100,0
	II	95,0 ± 4,4	85,0 ± 3,9
ЛТ	I	100,0	75,0 ± 6,5
	II	95,2 ± 4,4	78,6 ± 3,1
ПХТ + ЛТ	I	100,0	100,0
	II	100,0	90,9 ± 8,0
Операция + ЛТ	I	100,0	100,0
	II	95,6 ± 4,4	91,1 ± 3,8
Операция + ПХТ + ЛТ	I	100,0	100,0
	II	100,0	93,3 ± 7,7
МХТ	I	100,0	100,0
	II	88,9 ± 4,4	77,8 ± 12,2

Таким образом, предварительное изучение эффективности включения биологически активного препарата Лакто-ФЛОР в схемы комбинированного и комплексного лечения больных РК показывает повышение частоты объективного ответа опухоли и снижение процента отдаленных рецидивов, а также уменьшение выраженности лучевых повреждений, снижение токсических эффектов ХТ и раннее заживление послеоперационной раны. Представляется перспективным дальнейшее изучение препарата в комбинированной и комплексной терапии больных РК.

ВЫВОДЫ

1. Включение биологически активного препарата Лакто-ФЛОР в схемы комбинированного и комплексного лечения больных РК повышает частоту объективного ответа опухоли и уменьшает частоту рецидивов.

2. Применение препарата Лакто-ФЛОР позволяет добиться снижения выраженности лучевых повреждений, токсических эффектов ХТ, а также помогает быстрому заживлению послеоперационной раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляви СФ. Оценка эффективности Лакто-ФЛОРА в терапии псориаза. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2006; (1–2): 57–9.
2. Вавилов АМ. Опухоли кожи. Рус мед ж 2001; 9 (3–4):

3. Кладова АЮ, Хлебникова АН, Козлова ЕС. К проблеме патогенеза и лечения базалиомы кожи. Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии: Мат V научно-практ конф. М, 2005: 58–9.

4. Меметов ФЮ. Лакто ФЛОР — новый отечественный препарат для профилактики, лечения и реабилитации больных с предопухолевыми и злокачественными новообразованиями различных локализаций. Мат XI съезда онкологов Украины. Киев, 2006: 31–2.

5. Меметов ФЮ, Фузаилова ТМ, Алибаева КО. Лакто-ФЛОР — оптимизация комплексного лечения онкологических больных, профилактика рака. Всерос научно-практ конф с между участием «Отечественные противоопухолевые препараты». Москва, 2003: 7–8.

6. Переводчикова НИ. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М, 2000. 389 с.

7. Gilde K. Malignant tumors of the skin. Orv Hetil 2006; 147 (48): 2321–30.

ROLE OF BIOLOGICALLY ACTIVE PREPARATION LAKTO-FLOR IN THE COMBINED AND COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SKIN CANCER

T.K. Holikov, F.Yu. Memetov, M.A. Gafur-Ahunov

Summary. Results of treatment 364 sick of skin cancer from which 52 patients in the course of treatment received biologically active preparation Lakto-flor are studied. Including of preparation Lakto-flor in schemes of the combined and complex therapy of skin cancer raises average frequency of full regresses of a tumour on 11,4 %. Application of a preparation of Lakto-flor allows to achieve depression of expression of radial damages, toxic effects of chemotherapy, and also helps fast healing of a postoperative wound.

Key Words: skin cancer, treatment, biologically active preparation Lakto-FLOR, efficacy.

Адрес для переписки:

Холиков Т.К.
100174, Республика Узбекистан,
Ташкент, ул. Фароби, 383
Республиканский онкологический научный
центр МЗ РУз