

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-73-77



Собственный опыт использования препарата «Глицифон» в локальной химиотерапии по поводу базальноклеточного рака кожи головы и шеи

Д. Н. Решетов

ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2
Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва,
ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Дмитрий Николаевич Решетов reshetov1973@inbox.ru

Введение. Рак кожи относится к ведущим локализациям в общей (оба пола) структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения (14,2 %) в России. Одним из его основных типов является базальноклеточный рак кожи (БКРК). Несмотря на возможности применения различных видов специального лечения БКРК, отдаленные прогнозы не всегда благоприятны, процент рецидивов достаточно высок, а косметические результаты могут быть неудовлетворительными. В этой связи локальная химиотерапия является адекватным альтернативным методом лечения БКРК, расположенного преимущественно в области головы и шеи.

Цель исследования – анализ эффективности применения локального лекарственного способа лечения БКРК головы и шеи препаратом «Глицифон».

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента, которым провели лечение препаратом «Глицифон» по поводу БКРК, расположенного в области лица и кожи волосистой части головы. У 18 пациентов (75 %) выявлен первичный БКРК, у 6 (25 %) – рецидивный. У 7 пациентов (29,2 %) БКРК имел мультицентрическую форму. Всем больным БКРК проводилась локальная химиотерапия препаратом «Глицифон».

Результаты. Положительный результат лечения в виде полного, морфологически подтвержденного регресса опухоли достигнут в 79,2 % наблюдений. Средняя медиана наблюдения составила 11,5 мес. У 2 пациентов (8,3 %) лечение было прервано из-за выраженного болевого синдрома. Остальные пациенты перенесли лечение удовлетворительно, без общих токсических реакций. Воспалительные реакции в местах аппликации препарата носили умеренный и легко-купируемый характер. Все пролеченные пациенты (100 %) отмечали, что удовлетворены полученным косметическим результатом.

Заключение. Применение препарата «Глицифон» для локальной химиотерапии БКРК является эффективным, безопасным и косметически удовлетворительным способом лечения. Возможность амбулаторного применения препарата снижает общие медико-экономические затраты.

Ключевые слова: рак кожи, базалиома, глицифон, локальная химиотерапия, косметический эффект, эффективность, медико-экономический эффект.

Для цитирования: Решетов Д.Н. Собственный опыт использования препарата «Глицифон» в локальной химиотерапии по поводу базальноклеточного рака кожи головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):73–7.

Own experience of “Glicifon” using as a local chemotherapy drug for the patients with basal-cell head&neck carcinoma

D.N. Reshetov

Clinical Hospital “RZD-Medicine”, 2 Budajskaya St., Moscow 129128, Russia;
Oncology & radiology department of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Dmitry Nikolaevich Reshetov reshetov1973@inbox.ru

Introduction. Skin cancer is the most common type among the cancer statistics. It accounts up to 14.2 % of all types of cancer. Basal cell cancer (BCC) is the most common among the skin cancers. Despite the possibilities of using different types of treatment BCC the long-term results are unfavorable—the relapse rates are still high and cosmetic results are unsufficient. Using the local chemotherapy is alternative method of head&neck BCC treatment.

The study objective. Efficiency analysis of using «Glycifon» as a local chemotherapy drug for head&neck BCC.

Materials and methods. The study included 24 patients with head&neck BCC who underwent local chemotherapy with «Glycifon» drug. 18 (75 %) patients had primary tumors, 6 (25 %) – relapsed tumors. 7 (29.2 %) patients had multicentre BCC. All patients received local chemotherapy by «Glycifon» according to recommended instructions.

Results. 79.2 % of patients had full regress of BCC after «Glycifon» local chemotherapy. Medium follow up time was 11.5 month. 2 patients (8.35) had to interrupt the treatment but for the intensive pain after the drug application. Other patients finished the therapy satisfactorily. No toxic reactions were observed. Inflammatory reactions in application zones were moderate and easily fixed. All patients who finished the therapy (100 %) we satisfied about the cosmetic results.

Conclusion. Usage of «Glycifon» drug for local chemotherapy of head&neck DCC is effective, safe and cosmetic satisfied method. Possibility of using «Glycifon» in ambulatory treatment reduce the total medical & economic costs.

Key words: skin cancer, basal cell carcinoma, Glicifon, local chemotherapy, cosmetic effect, efficiency, medical-economic effect

For citation: D. N. Reshetov. Own experience of «Glicifon» using as a local chemotherapy drug for the patients with basal-cell head&neck carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):73–7. (In Russ.).

Введение

Рак кожи является одним из лидирующих среди злокачественных новообразований, его доля составляет 14,2 % в общей структуре онкологической заболеваемости в России. Рак кожи встречается у 11,5 % мужчин и 16,6 % женщин. Ежегодный прирост заболеваемости раком кожи составляет 5 %. Наиболее часто его выявляют у лиц старше 60 лет. В 90 % случаев рак кожи развивается на открытых участках, при этом 70 % опухолей формируются в области лица [1, 2]. На долю базальноклеточного рака кожи (БКРК) приходится от 75 до 97 % злокачественных эпителиальных опухолей [3]. Основным патогенетическим фактором развития БКРК является ультрафиолетовое (УФ) излучение. Лучи УФ-спектра длиной волны 290–320 нм, проникая в слои кожи, вызывают мутации в генах-супрессорах опухолевого роста клеток базального слоя. Среди других значимых патогенетических факторов – ионизирующее излучение, наследственность (склонность к множественным базалиомам), мутации в генах *PTCH*. Предрасполагающими факторами к появлению БКРК являются I, II фототипы кожи [4–6]. В 15 % случаев БКРК развивается на фоне предшествующих кожных заболеваний: рентгеновского (46,8 %) и себорейного (19,2 %) дерматитов, доброкачественных образований (папилломы, кератомы, кератоакантомы – 17,2 %), хронических травм (14,9 %) [7]. Различают 5 основных типов БКРК:

- 1) узловую – 69,7 %,
- 2) язвенную – 10,3 %,
- 3) пигментированную – 1 %,
- 4) склерозирующую – 1 %,
- 5) поверхностную – 9,3 %.

К основным способам лечения БКРК относят хирургический, включая крио- и лазерную хирургию,

лучевой, лекарственный и фотодинамическую терапию. При этом, по различным данным, рецидивы БКРК встречаются до 23 % случаев [8]. У 30–40 % пациентов наблюдается развитие новых очагов БКРК на других участках кожи в течение пяти лет после лечения. Представляет интерес статистика появления рецидивов БКРК после различных видов лечения: хирургического (18,0 % рецидивов), криогенного (47,5 %), лазерной фотокоагуляции (11,8 %), лучевого лечения (10 %) [9]. Наиболее распространенные виды осложнений при лечении БКРК – это местные воспалительные реакции, косметические дефекты, поздние лучевые поражения кожи с возможным формированием вторичных опухолей [10].

При выборе метода лечения БКРК часто возникают затруднения в случае локализации опухоли в так называемых проблемных зонах лица, к которым относятся: периорбитальная область (наружный и внутренний углы глаза, кожа верхнего и нижнего век), кожа носа и ушных раковин и область носогубного треугольника. Применение хирургических методов лечения в этих зонах влечет за собой формирование косметических дефектов кожи. Сложность применения лучевой терапии обусловлена технической трудностью подведения адекватных лечебных доз к данным анатомическим зонам. В этой связи возможности применения местнодействующих лекарственных цитостатических препаратов неизменно вызывает интерес у практикующих онкологов [11].

Изучение противоопухолевого действия эпоксидов в нашей стране началось с середины 50-х годов прошлого столетия. Основные клинически значимые исследования проводились в Казани группами ученых Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова АН СССР и Казанского государственного

медицинского института (ныне университет). Итогом их совместной работы стал препарат, получивший название «Цидифос» — диглицидиловый эфир метилфосфорной кислоты. Результаты экспериментальных исследований показали эффективность использования данного соединения в лечении лимфом, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака вульвы. При этом препарат обладал низкой токсичностью, малым кумулятивным эффектом, хорошей переносимостью и отсутствием глубоких миелотоксических эффектов [3].

Обнадеживающие результаты экспериментов позволили начать клинические испытания цидифоса, при которых наиболее эффективным оказалось его местное применение. Однако технологические сложности производства данного соединения ограничили возможности его широкого внедрения. Высокая эффективность препарата, показанная в экспериментальных и клинических исследованиях, заставила ученых продолжить поиски близких к цидифосу химических соединений, отличающихся от последнего доступностью технологий синтеза. Был выбран диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, синтез которого осуществлялся лишь в одну стадию в отличие от многостадийного синтеза цидифоса. Последующие клинические испытания показали его высокую эффективность. Данному препарату было присвоено название «Глицифон» [3].

По характеру своего действия «Глицифон» имеет одновременно свойства алкилирующих соединений и антиметаболитов, которые сочетаются с его антимикробной активностью. Это дает препарату преимущество в качестве местного противоопухолевого средства. Другими приоритетными качествами препарата являются: отсутствие лейкопенических реакций и гепато- и нефротоксического действия, низкие общая токсичность и кумулятивные свойства [12]. В различных фармацевтических формах препарат исследовался при лечении рака кожи, вульвы, пищевода, легких, языка и ротоглотки. В 1990 г. 30 % глицифоновая мазь успешно прошла многоцентровые испытания в ведущих советских научно-клинических онкологических и дерматологических центрах. В то время лечение БКРК с помощью мази «Глицифон» было проведено у 490 пациентов. При этом полный лечебный эффект был достигнут у 489 пациентов при среднем сроке наблюдения 6,2 года [3].

Последние многоцентровые исследования применения 30 % мази «Глицифон» для лечения БКРК области головы и шеи, согласно данным доступной нам литературы, проводились в 2018–2019 гг. Российским обществом специалистов по опухолям головы и шеи, в которых принимали участие шесть ведущих клинических онкологических учреждений на территории РФ. В них вошли 114 пациентов с БКРК. При динамическом наблюдении за этими больными в течение 24 мес рецидивы БКРК по окончании лечения отмечены

лишь у 7 %. При этом было подтверждено, что препарат прост в использовании, имеет низкую токсичность и более низкую стоимость в сравнении с другими, которые используются при лечении БКРК [13].

Материалы и методы

В Онкологическом центре ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”» за период с 2018 по 2020 г. получали лечение препаратом «Глицифон» 24 пациента с БКРК, из них 16 (66,7 %) женщин и 8 (33,3 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 60,4 года.

Диагноз БКРК был верифицирован цитологическим исследованием в 100 % случаев. У 18 (75 %) пациентов имелся первичный БКРК и у 6 (25 %) — рецидивный. У 7 (29,2 %) пациентов БКРК имел мультицентрическую форму.

БКРК локализовался в области волосистой части головы у 9 (37,5 %) пациентов, на коже лица — у 15 (62,5 %). Размер опухоли менее 2 см встречался у 10 (41,7 %) больных, более 2 см — у 14 (58,3 %).

По типу БКРК пациенты распределились следующим образом (см. таблицу).

Характеристика участвующих в исследованиях пациентов по типу базальноклеточного рака кожи, n = 24

Patient characteristics by the basal cell skin cancer type in the study, n = 24

Тип опухоли Tumor type	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Узловая Nodal	12	50
Язвенная Ulcerous	5	20,8
Пигментированная Pigmented	3	12,5
Склерозирующая Sclerosing	1	4,2
Поверхностная Superficial	3	12,5
Итого Total	24	100

Всем пациентам проводились ежедневные аппликации с мазью слоем в 2–3 мм с экспозицией в течение 24 ч. Кожа в зоне роста опухоли обрабатывалась спиртом, затем шпателем наносился слой мази толщиной 2–3 мм. Поверхность закрывали марлевой салфеткой, которую фиксировали пластырем.

У 3 (12,5 %) пациентов очаги БКРК локализовались на коже нижнего века. Нанесение мази осуществлялось

не ближе 0,5 см от ресничного края. Толщина слоя мази при этом составляла 0,5–1,0 мм.

Минимальный срок наложения аппликаций равнялся 5 дням, максимальный — 30 дням, среднее количество аппликаций составило 18,3.

Результаты

Полный клинический эффект достигнут у 19 (79,2 %) пациентов. Лечение прервано у 2 (8,3 %) пациентов в связи с развитием выраженного болевого синдрома.

Продолженный рост опухоли после завершения лечения выявлен и верифицирован морфологически у 2 (8,3 %) пациентов. Средняя медиана наблюдения пациентов составила 11,5 мес.

Основными побочными действиями при применении препарата «Глицифон» были: болевой синдром, отек, покраснение кожи (100 % наблюдений), образование некрозов (100 % наблюдений). Данные побочные действия препарата детально описаны в инструкции к препарату и являются непосредственным следствием реализации лечебного эффекта мази. У 2 (8,3 %) пациентов по их настоянию побочное действие потребовало преждевременного прекращения лечения. Во всех остальных случаях побочный эффект препарата успешно купировался после 2–3-дневного интервала в на-

ложении аппликаций, применением нестероидных противовоспалительных препаратов и местным использованием аэрозоля 10 % раствора лидокаина.

Срок полной эпителизации ран составил от 25 до 50 дней (среднее — 36,4 дня). Для ускорения эпителизации по окончании лечения аппликациями мази «Глицифон» использовались мази «Метилурацил 10 %» и «Солкосерил».

Заключение

Применение препарата «Глицифон» в форме мази для лечения БКРК области головы и шеи показало свою высокую эффективность — полный клинический эффект достигнут в 79,2 % случаев. Лекарственная форма препарата позволяет применять его в случае локализации БКРК в проблемных для прочих методов лечения зонах лица — носогубной и периорбитальной, на коже носа. При мультицентрических поражениях кожи применение мази «Глицифон» позволяет сократить либо устранить необходимость в прочих методах лечения. Побочные действия препарата легко купируются и существенно не влияют на результаты лечения. Лечение препаратом «Глицифон» проводится в амбулаторных условиях, что существенно снижает медико-экономические затраты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen MORI — branch of the NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.)].
2. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. Базально-клеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2). Вестник дерматологии и венерологии 2013;(2):16–23. [Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A. Basalioma: diagnostics, treatment (part 2). Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2013;(2):16–23. (In Russ.)].
3. Залялютдинова Л.Н., Гараев Р.С. Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон — представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2015;5(3):31–8. [Zalyalyutdinova L.N., Garaev R.S. The Russian drug glyciphon, an organophosphorus epoxides for the treatment of basal cell carcinoma — clinical and experimental studies. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2015;5(3):31–8. (In Russ.)].
4. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др. К проблеме базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней 2005;6:4–9. [Molochkov V.A., Snarskaya Ye.S., Polyakov P.Yu. to the treatment of skin basaliomas. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2005;6:4–9. (In Russ.)].
5. Подвязников С.О. Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица препаратом Глицифон. Опухоли головы и шеи 2017;7(1):22–5. [Podvaznikov S.O. Experience in local Glyciphon chemotherapy of basal cell carcinoma of the problem face areas. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(1):22–5. (In Russ.)].
6. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. [Gil'mutdinova V.R. Optimization of methods of the glyciphon ointment application for the treatment of the basal cell skin cancer. Author's abstract of thesis ...of candidate of medicine. Kazan', 2002. (In Russ.)].
7. Капинус В.Н., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия местнораспространенного рака кожи у пожилых и соматически ослабленных больных. Российский биотерапевтический журнал 2008;7(1):11–28. [Kapinus V.N., Kaplan M.A. Photodynamic therapy of locally advanced skin cancer in elderly and somatically burdened patients. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2008;7(1):11–28. (In Russ.)].
8. Гараев Р.С., Гилев А.В., Студенцова И.А. Эффективность глицифоновой мази при лечении рецидивов карциномы кожи головы и шеи. В сб.: Тезисы докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. С. 99. [Garaev R.S., Gilev A.V., Studentsova I.A. Effectiveness of glyciphon ointment in the treatment of recurrent carcinomas of the head and neck. In: Proceedings of the III Russian National Congress "Man and medicine". Moscow, 1996. P. 99. (In Russ.)].
9. Blixt E., Nelsen D., Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic

- types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg* 2013;39(5):719–25.
DOI: 10.1111/dsu.12122.
10. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. Лечение глицифоновой мазью базальноклеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением. *Вопросы онкологии* 1999;45(4):450–1. [Gilev A.V., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al. Treatment of basal cell skin cancer induced by radiation with glyciphon ointment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 1999;45(4):450–1. (In Russ.)].
11. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Куклин В.Т., Студенцова И.А. Глицифоновая мазь в лечении первично-множественного базальноклеточного рака кожи. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. [Garaev R.S., Gilmutdinova V.R., Kuklin V.T., Studentsova I.A. Glyciphon ointment in the treatment of primary multiple basal cell skin cancer. *Terra Medica* 2002;(4):23–4. (In Russ.)].
12. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. Применение глицифоновой мази при рецидивах базалиом кожи после близкофокусной рентгенотерапии. В сб.: *Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ*. Казань, 1996. Вып. 3. С. 90. [Inshakova G.J., Ahmetzyanov F.S., Studentsova I.A. Application of the glyciphon ointment at recurrent skin basaliomas after the close focus roentgen therapy. In: *Pharmacology and toxicology of organo-phosphorous compounds and other biologically active substances*. Kazan, 1996. Vol. 3. P. 90. (In Russ.)].
13. Подвязников С.А., Мудунов А.М., Игнатова А.В. и др. Клинические и фармакоэкономические аспекты местного лечения базально-клеточного рака кожи «Глицифоном» *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):73–82 (Podvyaznykov S.O., Mudunov A.M., Ignatova A.V. et al. Glyciphon ointment for local treatment of basal cell cancer: clinical and pharmacological aspects *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):73–82. (In Russ.)].

ORCID автора/ORCID of author

Д.Н. Решетов/ D.N. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-9072-0655>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

Статья поступила: 24.02.2021. **Принята к публикации:** 30.03.2021.

Article submitted: 24.02.2021. **Accepted for publication:** 30.03.2021.