

Лечебный эффект соласодин-рамнозиловых гликозидов при крупных злокачественных опухолях кожи (два клинических случая)

Билл Чам

Австралазийские медицинские исследования, Порт-Вила, Республика Вануату

Контакты: Ахмед Фуаедович Бацев abada82@mail.ru

Соласодин-рамнозиловые гликозиды (СРГ) являются новым классом противоопухолевых препаратов, эффективность которых при внутривенном, интраперитонеальном и внутриопухолевом введении оказалась выше, чем у многих других противоопухолевых веществ. Эффективность местных аппликаций СРГ как метода лечения немеланоцитарных злокачественных опухолей (ЗО) кожи была установлена в ранее проведенных исследованиях. Недавно было представлено 2 клинических случая, которые свидетельствуют в пользу того, что крем курадерм, содержащий СРГ, обладает очень высокой эффективностью при лечении крупных немеланоцитарных ЗО кожи, которые трудно поддаются лечению с помощью других существующих методов. Кроме того, лечение с помощью курадерма характеризуется великолепным косметическим эффектом.

Ключевые слова: немеланоцитарные злокачественные опухоли кожи, соласодин-рамнозиловые гликозиды, курадерм, соламаргин, соласонин

Therapeutic effect of solasodine rhamnosyl glycosides for large skin cancers: two clinical cases

Bill E. Cham

Australasian Medical Research, Devil's Point Road, Port Vila, Republic of Vanuatu

Solasodine rhamnosyl glycosides (BEC) are a new class of antineoplastics, the efficiency of which administered via intravenous, intraperitoneal, and intratumoral routes is higher than that of many other antitumor agents. Early investigations have established the efficiency of topical BEC applications as a treatment option for non-melanoma skin cancers. There have recently been two clinical cases that count in favor of the fact that the cream formulation Curaderm containing BEC has a very high efficacy in the treatment of large non-melanoma skin cancers that are incurable by other existing methods. Also, Curaderm treatment shows a splendid cosmetic effect.

Key words: non-melanoma skin cancers, solasodine rhamnosyl glycosides, curaderm, solamargine, solasonine

Введение

Заболеваемость злокачественными опухолями (ЗО) кожи стремительно растет. Только в США каждый год немеланоцитарными ЗО кожи ежегодно заболевает более 2 млн человек, у которых развивается более 3,5 млн опухолевых очагов. По сравнению с 1992 г. заболеваемость выросла на 300 % [1].

Немеланоцитарные ЗО, такие как базально-клеточный рак (БКР) и плоскоклеточный рак (ПКР), — самые распространенные формы ЗО кожи. Хотя БКР редко является жизнеугрожающим заболеванием, при поздней диагностике и поздно начатом лечении он может приводить к появлению различных косметических дефектов. ПКР может метастазировать (распространяться) в отдаленные ткани и органы и приводить к летальному исходу.

Заболеваемость ЗО кожи выше, чем всеми другими ЗО вместе взятыми, при этом некоторые ученые считают, что показатель заболеваемости опухолями кожи соответствует эпидемии.

Существует множество эффективных методов лечения немеланоцитарных ЗО кожи, особенно при выявлении и лечении опухолей на ранних стадиях. Тем не менее наиболее часто применяемые методы лечения имеют серьезные недостатки, некоторые из них перечислены ниже:

- ткани, граничащие с опухолью, могут содержать опухолевые клетки;
- умеренная болезненность процедур;
- медленное заживление;
- рубцевание и появление шрамов;
- необходимо специализированное обучение пациентов специалистом в области здравоохранения, обладающим соответствующими навыками;
- высокая стоимость;
- ограничение двигательной активности после оперативного лечения при необходимости размещения кожного трансплантата или лоскута;
- неудовлетворительные косметические результаты.

Более того, отмечается высокая частота рецидивов ЗО кожи [2].

Ежегодные затраты на лечение немеланоцитарных ЗО кожи и уход за пациентами в США составляют более 1,4 млрд долларов. Этот показатель существенно увеличивается с каждым годом.

Существует необходимость в новых методиках лечения немеланоцитарных ЗО кожи. Ранее в ходе многочисленных исследований было установлено, что гликоалкалоиды, соласодин-рамнозиловые гликозиды (СРГ), являются индукторами апоптоза различных опухолевых клеток [3–7]. Эти гликоалкалоиды содержатся в различных растениях семейства пасленовых, таких как дурман обыкновенный (*Solanum linnaeanum*) и баклажан (*S. melongena*). Соласодин-рамнозиловые гликозиды обладают специфичностью по отношению к опухолевым клеткам, при этом описан уникальный механизм их воздействия на эти клетки [8, 9]. Противоопухолевая терапия с помощью СРГ в исследованиях на животных и людях проводилась путем внутривенного [10], внутрибрюшинного [11], внутриопухолевого [12] введения и местного использования веществ [13–17]. Постоянная смесь СРГ, известная под названием ВЕС и состоящая из соласодинсодержащего тригликозида соласонина (β -солатриоза) (33%), соламаргина (β -чакотриоза) (33%) и ди- и моногликозидов (34%), используется для выпуска крема, содержащего 0,005% ВЕС (курадерм). Согласно результатам неконтролируемых и контролируемых исследований курадерм является эффективным препаратом при лечении немеланоцитарных ЗО кожи [17]. В данной статье описаны 2 случая лечения обширных ЗО кожи с помощью крема курадерм.

Клинический случай 1. Фермер 68 лет был направлен на консультацию в связи с наличием обширного БКР. Дерматологи и хирурги рекомендовали экцизию опухоли в сочетании с лучевой терапией и последующую пластическую операцию с использованием кожного трансплантата. Пациент, у которого БКР возник как минимум 3 года назад, предпочел лечение с помощью крема курадерм. У пациента было крупное образование ($4 \times 4 \times 2$ см), которое локализовалось на правой половине лица околошной раковины (рис. 1а, б, в). Гистологический анализ биоптата подтвердил, что это был БКР.

Клинический случай 2. У пенсионера 63 лет на голове был обнаружен ПКР размером 4 см в диаметре, который был подтвержден гистологически (рис. 2а). Пациент, у которого данная опухоль возникла как минимум 2 года назад, отказался от всех методов лечения, кроме терапии курадермом.

Материалы и методы

Крем курадерм продается только в нескольких странах. Он содержит гликоалкалоиды ВЕС в концентрации 0,005% и предназначен для местного применения. Крем

наносился на кожу 2 раза в день (при возможности каждые 12 ч) и сверху накладывалась окклюзионная повязка (бумажная лента с микропорами). Курадерм использовался до тех пор, пока полностью не исчезали клинические признаки опухолевого поражения.

Результаты

Рис. 1а, б, в отражает степень распространения БКР до лечения курадермом. Отмечался быстрый ответ на проводимое лечение. На рис. 1г, д, е показан вид опухоли через 2 нед с момента начала лечения. Можно заметить, что во время лечения отмечалось небольшое кровотечение. На рис. 1ж, з, и показана область лечения через 14 нед с момента начала терапии курадермом. С помощью лечения удалось добиться полного исчезновения опухоли и великолепных косметических результатов. Следует отметить, что в области, где проводилось лечение, отсутствует рубцовая ткань и сохраняется рост волос. За время лечения у пациента не отмечалось никаких побочных эффектов, за исключением небольшого кровотечения. Через 1 год после лечения рецидива опухоли не отмечалось.

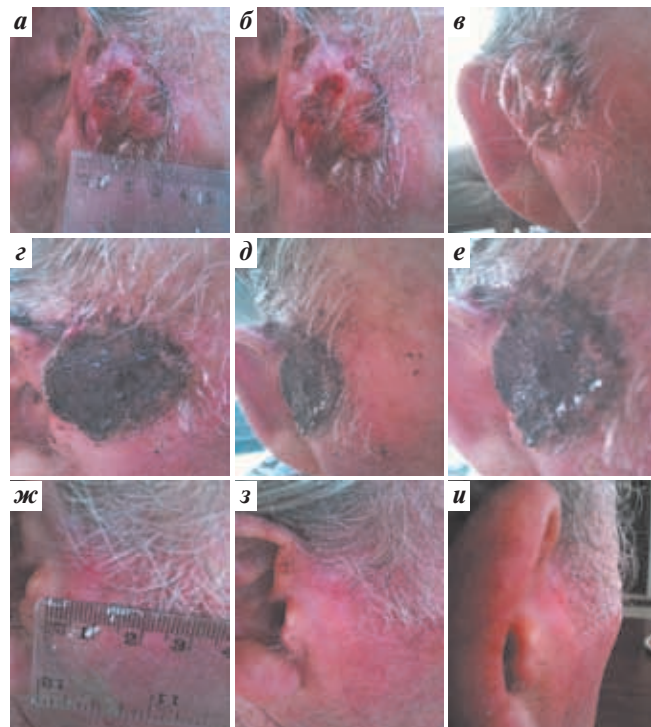


Рис. 1. Обширный выступающий над уровнем кожи БКР ($4 \times 4 \times 2$ см) с изъязвлением в центре и приподнятыми волнистыми краями, локализующийся на правой половине лица околошной раковины пациента (а, б, в). Лечение курадермом сопровождалось быстрым исчезновением опухоли, через 2 нед с момента начала лечения размер образования уменьшился практически в 2 раза. В первые 2 нед лечения у пациента отмечалось небольшое кровотечение (г, д, е). Через 14 нед с момента начала лечения полностью исчезли клинические признаки опухоли. Опухолевая ткань была замещена нормальными клетками кожи, при этом косметические результаты были великолепными. Рубцовая ткань не формировалась. В месте локализации опухоли даже сохранился рост волос (ж, з, и)

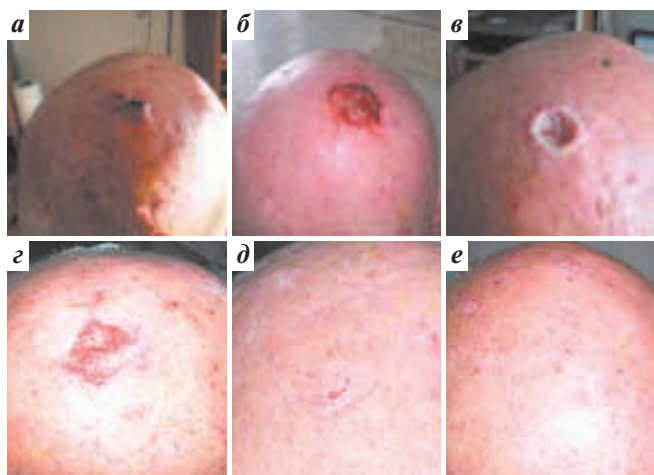


Рис. 2. Обширный ПКР, иногда сопровождающийся экссудацией, на голове пациента (а). Через 3 нед после начала лечения курадермом размер опухоли, по всей видимости, увеличился (б). Еще через 3 нед лечения область, где локализовалась опухоль, стала намного «чище», при этом отмечалось некоторое замещение опухолевой ткани нормальной тканью (в). Еще через 3 нед терапии опухоль значительно уменьшилась в размерах, а опухолевая ткань была замещена здоровой кожей. Лечение курадермом было продолжено (г). Через 2 нед отмечались окончательные признаки заживления раны (д). Общая продолжительность лечения составила 14 нед, при этом опухоль полностью исчезла без рубцевания (е).

На рис. 2а представлен обширный ПКР до лечения. При ПКР в области опухоли иногда может образовываться экссудат. На рис. 2б показана опухоль через 3 нед с момента начала лечения курадермом; на данной стадии кажется, что размер опухоли увеличился. Еще через 3 нед лечения область с опухолью стала намного «чище», а рана стала обрастать нормальными тканями (рис. 2в). На рис. 2г показано, что еще через 3 нед опухолевая ткань дополнительно замещается здоровыми тканями. Через 2 дополнительные недели лечения опухоль практически полностью исчезла (рис. 2д). Общая продолжительность лечения составила 14 нед, при этом опухоль полностью исчезла, а на ее месте появилась здоровая кожа. К моменту окончания лечения рубцовой ткани на месте опухоли не отмечалось (рис. 2е). В течение первой недели терапии курадермом пациент предъявлял жалобы на легкий зуд и покалывание в области опухоли. Через 5 лет после лечения рецидива не отмечалось.

Обсуждение

Ранее была продемонстрирована выраженная противоопухолевая активность СРГ, при этом было доказано, что СРГ обладают большим противоопухолевым эффектом, чем другие противоопухолевые вещества, такие как таксол, цисплатин, гемцитабин, камптотецин, винбластин, метотрексат, 5-фторурацил, эписурабин и циклофосфамид [12, 18, 19]. Механизм действия СРГ отличается от такового у других противоопухолевых препаратов. Специфические рецепторы к СРГ имеют только опухолевые клетки, в то время как

у здоровых клеток они отсутствуют. Взаимодействие вещества с данными рецепторами является первым этапом индукции апоптоза исключительно опухолевых клеток. Это объясняет, почему во время лечения опухолевые клетки исчезали и замещались здоровыми клетками без рубцевания.

В данной статье были описаны 2 обширных образования, которые из-за размеров и анатомической локализации трудно поддаются лечению. Нет сомнений, что косметический результат лечения с помощью курадерма как минимум превосходит косметические результаты всех других доступных методов лечения. После окончания терапии невозможно установить, что на месте лечения когда-то была опухоль. Другие опубликованные исследования свидетельствуют в пользу того, что рецидивы после лечения курадермом за продолжительный период наблюдения встречаются редко [13–17], при этом терапия характеризуется отсутствием выраженных побочных эффектов за исключением легкого зуда и временного жжения в области локализации опухоли. Более того, установлено, что курадерм не оказывает неблагоприятного воздействия на печень, почки или систему кроветворения [17, 18].

В ходе I фазы исследований было установлено, что терапия с использованием крема, содержащего ВЕС в различных концентрациях (максимальная концентрация равнялась 50%), является безопасным методом лечения. За время лечения изменений жизненных показателей не отмечалось. Аппликации крема не приводили к изменению общих показателей крови, биохимических показателей крови и показателей мочи [13, 16]. Также было установлено, что даже в очень небольших концентрациях, таких как 0,005%, смесь гликозидов ВЕС эффективна при лечении ЗО кожи [13–17]. Однако для достижения эффекта при использовании смеси ВЕС, содержащейся в креме курадерм ВЕС5 в концентрации 0,005%, необходимо включать в состав крема салициловую кислоту (10%) и мочевины (5%). Эти вещества оказывают кератолитическое действие, что облегчает проникновение ВЕС к клеткам опухоли. Иногда при использовании курадерма ВЕС5 возможно появление ощущения покалывания и легкого жжения, что связано с кератолитическим эффектом. В ходе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований с параллельными группами существенных различий в результатах общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи у пациентов, получающих ВЕС в концентрации 0,005%, и у пациентов, получающих плацебо, выявлено не было. Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах, что свидетельствует в пользу того, что они были вызваны воздействием салициловой кислоты и мочевины, а не ВЕС. Ученые сделали вывод, что смесь ВЕС обладает противоопухолевой активностью, а вспомогательные вещества, такие как салициловая кислота и мочевина,

ответственны за редко появляющиеся временные ощущения покалывания и слабого жжения [17].

Местное применение курадерма должно рассматриваться как вспомогательный метод лечения немеланоцитарных ЗО кожи. Курадерм улучшает качество жизни пациентов.

Заключение

Заболеваемость ЗО кожи превышает суммарную заболеваемость всеми другими ЗО, при этом заболе-

ваемость опухолями кожи возрастает в эпидемических масштабах. На сегодняшний день изучаются новые методы лечения ЗО кожи.

В данной статье продемонстрирована высокая эффективность местных аппликаций крема курадерм, содержащего соласодин-рамнозилосиды в виде смеси ВЕС, как метода лечения крупных немеланоцитарных ЗО кожи. При этом отмечены великолепные косметические результаты данной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rogers H.W., Weinstock N.A., Harris A.R. et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States. *Arch Dermatol* 2010;146(3):283–7.
2. Sussman L.A. and Liggins D.F. Incompletely excised basal cell carcinoma a management dilemma? *Aust N Z J Surg* 1996;66:276–8.
3. Kuo K.W., Hsu S.H., Li Y.P. et al. Anticancer activity evaluation of the solanum glycoalkaloid solamargine. Triggering apoptosis in human hepatoma cells. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1865–73.
4. Liang C.H., Liu L.F., Shiu L.Y. et al. Action of solamargine on TNFs and cisplatin-resistant human lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322(3):751–8.
5. Shiu L.Y., Chang L.C., Liang C.H. et al. Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin. *Food Chem Toxicol* 2007;45(11):2155–64.
6. Shiu L.Y., Liang C.H., Huang Y.S. et al. Downregulation of HER2/neu receptor by solamargine enhances anticancer drug-mediated cytotoxicity in breast cancer cells with high-expressing HER2/neu. *Cell Biol Tox* 2008;24(1):1–10.
7. Sun L., Zhao Y., Yuan H. et al. Solamargine, a steroidal alkaloid glycoside, induces oncosis in human K562 leukemia and squamous cell carcinoma KB cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65:1125–30.
8. Cham B.E., Daunter B. Solasodine glycosides. Selective cytotoxicity for cancer cells and inhibition of cytotoxicity by rhamnose in mice with sarcoma 180. *Cancer Letters* 1990;55:221–5.
9. Daunter B., Cham B.E. Solasodine glycosides. *In vitro* preferential cytotoxicity for human cancer cells. *Cancer Letters* 1990;55:209–20.
10. Millward M., Powell A., Daly P. et al. Results of phase I clinical trials of Coramsine in patients with advanced solid tumours. *J Clin Oncol* 2006;24:2070.
11. Cham B.E., Gilliver M., Wilson L. Antitumour effects of glycoalkaloids isolated from *Solanum sodomaeum*. *Planta Med* 1987;53:34–6.
12. Cham B.E. Cancer intralesion chemotherapy with solasodine rhamnosyl glycosides. *Res J Biol Sci* 2008;3(9):1008–17.
13. Cham B.E. Solasodine rhamnosyl glycosides specifically bind cancer cell receptors and induce apoptosis and necrosis. Treatment for skin cancer and hope for internal cancers. *Res J Biol Sci* 2007; 2(4):503–14.
14. Cham B.E., Daunter B., Evans R. Topical treatment of malignant and premalignant skin cancers by very low concentrations of a standard mixture of solasodine glycosides. *Cancer Letters* 1991;59:183–92.
15. Cham B.E. Solasodine rhamnosyl glycosides in a cream formulation is effective for treating large and troublesome skin cancers. *Res J Biol Sci* 2007;2(7):749–61.
16. Cham B.E., Meares M.M. Glycoalkaloids from *Solanum sodomaeum* are effective in the treatment of skin cancers in man. *Cancer Letters* 1987;36:111–8.
17. Punjabi S., Cook L.J., Kersey P. et al. Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicentre study. *Internat J Dermatol* 2008;47:78–82.
18. Kuo K.W., Lin C.N. Pharmacological composition for treating cancer cells. United States Patent 6, 1999. Pp. 214–803.
19. Shiu L.Y., Chang L.C., Liang C.H. et al. Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin. *Food Chem Toxicol* 2007;45(11):2155–64.