

В.М. Ковальчук

Р.К. Тацієв

А.І. Потопальський

Житомирський ООД  
МОЗ України, Житомир,  
УкраїнаКиївська медична академія  
післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика МОЗ УкраїниІнститут оздоровлення і  
відродження народів України,  
Київ, Україна

# ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ З ГРУПИ АЛКІЛОВАНИХ ТІОФОСФАМІДОМ АЛКАЛОЇДІВ ЧИСТОТІЛУ ВЕЛИКОГО В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

**Ключові слова:** злоякісні пухлини  
голови та шиї, комбіноване  
лікування, оригінальний  
протирадиційний препарат  
з алкалоїдів чистотілу великого.

**Резюме.** Проаналізовані результати клінічних випробувань оригінального протирадиційного препарату з групи алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого в складі комбінованої терапії хворих зі злоякісними пухлинами голови та шиї (рак губи, ротової порожнини, щитовидної залози). Проведено порівняння ефективності застосування дослідженого препарату та традиційної системної поліхіміотерапії.

## ВСТУП

Злоякісні новоутворення залишаються важливою медико-біологічною та соціально-економічною проблемою. Захворюваність і смертність внаслідок багатьох форм раку продовжують зростати; ризик захворюваності, за прогнозами, буде підвищуватися у зв'язку зі збільшенням антропогенного забруднення довкілля. Фатальність онкологічного захворювання часто зумовлена пізнім її виявленням. Разом з тим показники давності хвороби не мають тенденції до зниження, зокрема, при злоякісних новоутвореннях голови та шиї питома вага за давності випадків коливається в межах 35–80%. Проблема захворюваності та смертності внаслідок даної нозології серед чоловіків молодого віку є однією з найбільш актуальних, оскільки за останні роки ці показники мають тенденцію до зростання в багатьох регіонах України [1].

Хіміотерапія (ХТ) – обов'язковий компонент комбінованого і комплексного лікування хворих при поширених злоякісних пухлинах. Регіонарне, місцеве або селективне інтраартеріальне введення хіміопрепаратів (ХП) більш ефективне, ніж системне, при якому проявляється загальнотоксична дія ХП, а також виникає моно- і поліхіміорезистентність пухлини і її метастазів, що може призводити до стимуляції розмноження злоякісних клітин і прискорення метастазування. У світі щорічно проводяться випробування близько 1500 нових ХП, але в клінічну практику впроваджують не більше одного препарату на рік [2]. Все це спонукає до пошуку нових більш ефективних і малотоксичних ХП.

Українські вчені розробили оригінальний протирадиційний фітохімічний препарат (захищений авторськими свідоцтвами СРСР і патентами ряду країн) нової групи антибластичних речовин алкалоїдетиле-

намінів, який є комплексом алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого (амітозин). Однією з складових цього препарату є берберин – алкалоїд, що міститься в корі і коренях ще багатьох рослин (*Xanthoxylon clava Herculis*, *Berberis vulgaris*, *Coptis teeta wall*, *Hydrastis canadensis*) [3]. Препарат малотоксичний, не виявляє тератогенних, мутагенних, канцерогенних властивостей; поєднує протирадиційну дію з імунорегуляторною активністю, антимікробним і протівірусним ефектом. Він стимулює синтез інтерферону, є індуктором ІЛ-1, підвищує кілерну активність лімфоцитів. Найбільш характерним проявом імунотропності препарату є його здатність діяти як імуностимулятор за відсутності реакції бластерної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) на мітогени і, навпаки, пригнічувати РБТЛ при застосуванні високих доз мітогенів в культурах лімфоцитів з нормальною вихідною активністю. Отже, розроблений препарат можна віднести до нечисленної на сьогодні групи речовин, які є справжніми імуномодуляторами (а не імуностимуляторами). Препарат можна застосовувати в комплексі з іншими ХП або променевою терапією (ПТ) [4, 5]. Клінічна апробація лікарської форми препарату була розпочата нами згідно з дозволом Президії Вченої Ради МОЗ УРСР та наказом МОЗ СРСР. Фармакологічний комітет МОЗ України також прийняв позитивне рішення щодо проведення клінічних випробувань (протокол № 10 від 29.12.1998 р.).

Мета даного дослідження – вивчення найближчих і віддалених результатів, а також визначення частоти виникнення рецидивів і метастазів злоякісних пухлин голови та шиї при проведенні комбінованого лікування із застосуванням розробленого препарату залежно від локалізації пухлини і стадії захворювання.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження ефективності препарату в лікуванні хворих з поширеними злоякісними пухлинами голови та шиї проводили в хірургічному відділенні № 2 Житомирського ООД. Проаналізовані результати комбінованого лікування 124 хворих (68% — чоловіки, 32% — жінки). У 62 хворих (контрольна група) застосовували ПТ і системну поліхіміотерапію (ПХТ), у 62 (основна група) проводили комбіноване лікування із застосуванням ПТ і препарату алкалоїдів чистотілу великого. Пацієнти віком до 40 років склали 35%, 41–65 років — 42%, 66 років і старше — 22% від загальної кількості залучених у дослідження. Пацієнти контрольної та основної груп були подібними за нозологічними формами, стадіями захворювання, наявністю супутньої патології, а також методикою проведення ПТ (табл.1). Із загальної кількості пацієнтів кожної з груп у 38,7% діагностували рак губи, у 38,7% — рак ротової порожнини 22,5% — рак щитовидної залози. Пацієнти зі стадією захворювання pT3–4N0M0 склали 68% від загальної кількості контрольної і 52% — основної групи; зі стадією pT3–4N1–2M0 — 32% контрольної і 48% — основної групи.

У всіх випадках діагноз був підтверджений результатами цитологічного і гістологічного досліджень біопсійного матеріалу. При морфологічному

Таблиця 1  
Розподіл хворих за локалізацією пухлин і стадією захворювання

Локалізація пухлин	pT3–4N0M0				pT3–4N1–2M0			
	Група		Група		Група		Група	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Губа	14	33,2	12	37,0	10	50,0	12	40,0
Ротова порожнина	18	42,8	13	40,5	6	30,0	11	36,7
Щитовидна залоза	10	24,0	7	22,5	4	20,0	7	23,3
Всього	42	100	32	100	20	100	30	100

дослідженні новоутворень губи і порожнини рота у більшості хворих виявлено плоскоклітинний рак, у тому числі зроговілий — у 71%, незроговілий — у 29% випадків. Серед хворих на рак щитовидної залози у 40% випадків виявлено фолікулярний рак, у 50% — папілярний, у 10% — медулярний. Форму росту пухлини визначали на основі візуального і пальпаційного обстеження порожнини рота. Виразкова форма росту раку слизової оболонки порожнини рота відзначена в 75%, виразково-інфільтративна — в 16,7%, інфільтративна — у 8,3% спостережень. Пухлину з утворенням язви та інфільтрації оточуючих тканин, що поширювалась на відстань більше 1,5 см, визначали як інфільтративну.

Дистанційну ПТ проводили за загально прийнятою методикою: разова доза — 2 Гр, 5 сеансів за тиждень до досягнення сумарної вогнищевої дози (СВД) 40–60 Гр. У 30 хворих проводили розширений курс з перервою 3 тиж.

В контрольній групі системну ПХТ хворим на рак губи або ротової порожнини проводили за схемами, що наведені в табл.2. Хворим на рак щитовидної залози

призначали ПХТ за схемою: доксорубіцин у дозі 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, у 1, 3, 5-й день; вінкрисин — 1мг/м<sup>2</sup> в/в, у 2, 4-й день; блеоміцин — 15 мг/м<sup>2</sup> в/в, у 1, 3, 5, 7, 9, 11-й день. Курси повторювали через 3 тиж.

Таблиця 2

Схема системної ПХТ			
ХП	Разова доза, мг	Курсова доза, мг	Інтервал між введеннями
Флуороурацил	250	5000	Через день
Метотрексат	25	150	Через день
Блеоміцин	15	150	Через день
Цисплатин	50	100	2 рази на тиждень

Хворим основної групи проводили ПТ і вводили досліджуваний препарат: внутрішньовенно по 1мл (на ізотонічному розчині натрію хлориду) через день. На курс лікування призначали 15–20 ін'єкцій. Через 1 міс повторювали курс лікування в тій самій дозі. Протягом 2 років з інтервалом 6 міс проводили профілактичні курси лікування у кількості 10 ін'єкцій.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними ускладненнями системної ПХТ були локальні зміни слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки у вигляді стоматиту і глоситу з вираженим больовим синдромом, що посилювався при ковтанні. Такі зміни спостерігались у 60% хворих протягом 2–3 тиж. З інших проявів токсичності ПХТ найчастіше виникали нудота і блювання (у 90% хворих після введення цисплатину). У хворих основної групи після проведення лікування досліджуваним препаратом ускладнень не спостерігали.

У контрольній групі померли протягом 1 року 8 (12,9%), в основній — 4 (6,4%) хворих. Результат лікування оцінювали як негативний при метастатичному ураженні лімфатичних вузлів. Рецидиви і метастази виявлені в термін від 6 міс до 2 років у 6 (9,7%) пацієнтів контрольної групи, від 8 міс до 2 років — у 5 (8,1%) — основної. Загальні показники 2–5-річної виживаності в контрольній і основній групах наведені в табл. 3; 2 та 5-річної виживаності, а також кількість рецидивів і метастазів у хворих основної групи залежно від локалізації пухлини та стадії захворювання — в табл. 4, 5.

Таблиця 3  
Результати лікування (виживаність, %) хворих з поширеними злоякісними пухлинами голови та шиї

Виживаність	Група хворих	
	контрольна	основна
2-річна	52,2 ± 4,2	91,9 ± 3,5*
3-річна	47,0 ± 5,0	70,1 ± 5,0*
5-річна	40,2 ± 5,2	66,1 ± 6,6*

\* p < 0,05 порівняно з контрольною групою.

При застосуванні досліджуваного препарату в комбінованому лікуванні хворих зі злоякісними пухлинами голови та шиї показники ефективності лікування (2, 3, 5-річна виживаність без розподілу хворих за локалізацією пухлин та стадією захворювання) достовірно вищі, ніж при проведенні традиційних схем ПХТ. В основній групі практично не спостерігали залежності ефективності лікування хворих від локалізації пухлини (див. табл. 4, 5). У той же час незалежно від локалі-

Віддалені (2-річні) результати комбінованого лікування хворих основної групи

Локалізація пухлин	Число хворих, які були живі			Число хворих з рецидивними метастазами <sup>2</sup>	Число померлих до 2 років <sup>1</sup>
	Всього <sup>1</sup>	pT3-4N0M0 <sup>1</sup>	pT3-4N1-2M0 <sup>1</sup>		
Губа	22 (91,7)	12 (100,0)	10 (83,3)	2 (9,1)	2 (8,3)
Ротова порожнина	22 (91,7)	13 (100,0)	9 (81,8)	3 (13,6)	2 (8,3)
Щитовидна залоза	13 (92,9)	7 (100,0)	6 (85,7)	2 (15,4)	1 (7,1)

В дужках: <sup>1</sup> – % по відношенню до відповідного числа хворих на початок дослідження; <sup>2</sup> – % по відношенню до числа хворих, які були живі через 2 роки.

Таблиця 5

Віддалені (5-річні) результати комбінованого лікування хворих основної групи

Локалізація пухлин	Число хворих, які були живі			Число хворих з рецидивними метастазами <sup>2</sup>	Число померлих від 2 до 5 років <sup>1</sup>
	Всього <sup>1</sup>	pT3-4N0M0 <sup>1</sup>	pT3-4N1-2M0 <sup>1</sup>		
Губа	15 (62,5)	10 (83,3)	5 (41,7)	3 (20,0)	7 (29,2)
Ротова порожнина	16 (66,7)	12 (92,3)	4 (36,4)	3 (18,8)	6 (25,0)
Щитовидна залоза	10 (71,4)	7 (100,0)	3 (42,9)	3 (30,0)	3 (21,4)

В дужках: <sup>1</sup> – % по відношенню до відповідного числа хворих на початок дослідження; <sup>2</sup> – % по відношенню до числа хворих, які були живі через 5 років.

зації пухлини встановлено зв'язок результату лікування зі стадією захворювання. Зокрема, показник 2-річної виживаності склав 100% при стадії pT3-4N0M0, при стадії pT3-4N1-2M0 раку губи – 83,3%, раку ротової порожнини – 81,8%, раку щитовидної залози – 85,7%. Аналогічну закономірність виявлено і щодо показника 5-річної виживаності. Відзначено також залежність тривалості життя хворих від форми росту пухлини. Частота рецидивів і метастазів через 2 роки після комбінованого лікування коливалась в межах 9,1–15,4% (залежно від локалізації пухлини), через 5 років – в межах 18,8–30,0% (див. табл. 4). Згідно з даними літератури, комбіноване лікування хворих зі злоякісними пухлинами голови та шиї, що включає традиційні схеми ПХТ, не виключає виникнення рецидиву пухлини в 60% і метастазів – в 30% випадків [6]. Можливо, при застосуванні досліджуваного препарату буде виявлено кращий терапевтичний ефект, ніж у разі проведення традиційної ПХТ, за рахунок відсутності у нього токсичності та наявності імуномодулюючої активності [7].

## ВИСНОВКИ

1. Широке використання оригінального препарату з чистотілу великого в терапії хворих зі злоякісними пухлинами голови та шиї дасть змогу покращити віддалені результати лікування.

2. Застосування препарату в комбінованому лікуванні не супроводжується виникненням ускладнень та проявів токсичності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Голубчикова БМ та ін. Злоякісні новоутворення в Україні. 1993–1998 рр. Київ, 1999: 69–70.

2. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченкова ИИ. Механизм действия, свойства нового противоопухолевого химиопрепарата «полиплатилэн» и возможности его применения в смежных с онкологией областях. Клин хирургия 1996; (6): 28–31.

3. Потопальский АИ, Петличная ЛИ, Ивасивка СВ. Барбарис и его препараты в биологии и медицине. Киев: Наук думка, 1989. 190 с.

4. Потопальский АИ. Препараты чистотела в биологии и медицине. Киев: Наук думка, 1992: 125–37.

5. Потопальский АИ. Молекулы здоров'я – у скарбниці природи. В: Тези доп I конгресу світової федерації українських фарм товариств. Львів, 27–29 травня 1994. Львів, 1994: 316–7.

6. Білінський ВТ, Шпарик ЯВ, Качмар ТВ. Цисплатин в комплексному лікуванні раку голови та шиї. Метод рекомендації. Львів, 1995. 27 с.

7. Potopalsky AI. Semisynthetic antitumor alkaloids derivatives as a antiviral and a potential anti-HIV preparatis. Grh Intern Conf on Antiviral Res, abstr. Venice, Italy. Antiviral Res 1993; 20 (Suppl 1): 57.

## TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS WITH AN ORIGINAL ANTI-CANCER DRUG (ALKALOID ALKYLLED WITH THYOPHOSPHAMIDE) FROM CELANDINE

V.M. Kovalchuk, R.K. Tashchiev, A.I. Potopalsky

**Summary.** The paper discusses findings of a clinical trial of an original anti-cancer drug belonging to the group of alkaloids alkylled with thyophosphamide extracted from *Chelidonium majus* in a combined treatment of head and neck cancer (cancers of the lip, cavum oris, and glandula thyroidea). The efficacy of the application of the drug under trial is compared to that of traditional systemic polychemotherapy.

**Key Words:** head and neck cancer, combined treatment, original anti-cancer drug from alkaloids of *Chelidonium majus*.