

В.М. Ковальчук  
Б.М. Гуля  
В.І. Луцьків  
І.З. Іванчук  
Р.К. Тацієв  
А.І. Потопальський  
Ю.А. Потопальська

Житомирський обласний  
онкологічний диспансер  
МОЗ України, Житомир

Національна медична академія  
післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Інститут оздоровлення і  
відродження народів України,  
Київ, Україна

**Ключові слова:** злоякісні пухлини  
ший без первинного осередку,  
поєднане лікування, оригінальний  
протиопухлинний препарат  
з алкалоїдів чистотілу великого.

## ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ З ГРУПИ АЛКІЛОВАНИХ ТІОФОСФАМІДОМ АЛКАЛОЇДІВ ЧИСТОТІЛУ ВЕЛИКОГО ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ ШИЇ БЕЗ ПЕРВИННОГО ОСЕРЕДКУ

**Резюме.** Проаналізовано результати клінічних випробувань оригінального протиопухлинного препарату з групи алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого у складі поєднаної терапії хворих зі злоякісними пухлинами ший без первинного осередку. Проведено порівняння ефективності застосування дослідженого препарату та традиційної системної поліхіміотерапії.

### ВСТУП

Метастази злоякісної пухлини без виявленого первинного осередку відрізняються своїм походженням із різних органів, проте їх біологічна поведінка практично однакова; ця нозологічна форма — одна з найбільш агресивних варіантів злоякісних новоутворень. У зв'язку з великою гетерогенністю новоутворення найчастіше неможливо визначити, з якого клону клітин почалося метастазування. Втрачається набір морфологічних ознак, що не дозволяє ідентифікувати, до якого органу вони відносяться [1]. Останнє — одна з причин складності виявлення первинного осередку. За даними більшості авторів, серед усіх груп лімфатичних вузлів найчастіше уражаються метастазами шийні та надключичні. Ізольоване ураження лімфовузлів ший (метастази без виявленого первинного осередку) виявляють у 49% випадків [2]. Ділянка ший — вузловий пункт у процесі метастазування злоякісних пухлин по лімфатичних шляхах. При цьому первинний пухлинний осередок при житті хворих виявляють у 40–62% випадків, в основному у ділянці голови та ший, а також у легенях [3, 4].

За статистичними даними по Україні ця група хворих окремо не виділена [5].

Після Чорнобильської катастрофи у забруднених районах відзначають зростання за останні 10 років частоти злоякісних пухлин ший без первинного осередку, що призводить до підвищення показників смертності [6]. Зокрема, про це свідчать результати проведеного нами аналізу статистичних даних щодо захворюваності злоякісними новоутвореннями ший без первинного осередку населення у Житомирській області (табл. 1).

Таблиця 1

Захворюваність злоякісними пухлинами ший без первинного осередку по Житомирській області

Рік	Кількість хворих	Кількість хворих на 100 тис. нас.
1987	2	0,13
1995	5	0,33
1996	11	0,74
1997	14	0,95
1998	16	1,09
1999	19	1,31
2000	18	1,26
2001	25	1,46
2002	32	2,21
2003	34	2,34
2004	36	2,47

Основу лікування злоякісних пухлин ший без первинного осередку продовжує становити променева терапія (ПТ). Проте ефективність самостійної ПТ недостатня, що пов'язано як з низькою чутливістю вказаних пухлин до опромінення, так і зі значною часткою за давних випадків серед первинних хворих [7]. Хіміотерапія (ХТ) — обов'язковий компонент поєднаного та комплексного лікування пацієнтів з поширеними злоякісними пухлинами. 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. У світі щорічно випробовують до 1500 нових ХП протиопухлинної дії, але у клінічну практику впроваджують не більше одного препарату у рік [8].

Українськими вченими розроблено оригінальний рослинний протиопухлинний препарат з нової групи алкілованих тіофосфамідом алкалоїдів чистотілу великого (ААл), який діє як ефективний протиопухлинний препарат, і як регулятор імунної сис-

теми. Він посилює імунологічні реакції на злоякісні клітини, не має мутагенних, тератогенних і канцерогенних властивостей. Це перший представник нового класу хімічних речовин – алкалоїдетиленамінів – фітохімічний препарат, що має різнобічну біологічну дію. Однією з його складових частин є алкілований алкалоїд берберін. У ААЛ відзначено незначну токсичність, виражений протипухлинний, антимікробний і протівірусний ефект. Також слід відзначити його позитивну дію при імуносупресивних станах, можливе використання у комплексі з іншими ХП та ПТ. Крім того, він зумовлює зміни у геномі пухлинної клітини, що призводить до її диференціації, а також програмує апоптоз клітин [9–13].

Мета дослідження – вивчення найближчих і віддалених результатів лікування хворих зі злоякісними пухлинами ший без первинного осередку із застосуванням розробленого препарату.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати лікування 32 хворих із застосуванням ПТ і системної поліхіміотерапії (ПХТ) (1-ша група) і 30 хворих, яким проводили лікування із застосуванням ПТ і ААЛ (2-га група) у хірургічному відділенні Житомирського ООД з 1990 року. Вказані групи були однорідними за віком, статтю, наявністю супутньої патології, методиками ПТ. Анатомічно локалізація метастазів була такою: надключична ділянка (4 спостереження), середня третина ший (26), верхня третина ший (32). 10 (16,1%) хворих були віком до 40 років, 20 (32,2%) – від 41 до 65 років, 32 (51,6) – віком старше 66 років. Чоловіків було 50 (80,6%), жінок – 12 (19,4%). Мешканців сільської місцевості – 38 (61,3%), міста – 24 (38,7%).

У всіх випадках діагноз був підтверджений цитологічним і гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу. У 46 хворих діагноз було верифіковано цитологічно, у 16 – гістологічно. У більшості хворих виявлено плоскоклітинний рак, у тому числі ороговілий – у 46 (74,1%), неороговілий – у 12 (19,3); аденокарциному – у 4 (6,4%). Усім хворим для виявлення первинного осередку застосовували допоміжні методи дослідження: рентгенографію легень і середостіння, езофагогастроскопію, бронхоскопію, УЗД органів черевної порожнини, щитовидної залози і ший, комп'ютерну томографію голови та ший. Проводили також комплексний огляд інші лікарі: отоларинголог, окуліст, гінеколог, ендокринолог, невропатолог, терапевт. У зв'язку з віком хворих старше 60 років та наявністю супутньої патології, після консультації суміжних спеціалістів і дообстеження, проводили комплексне стандартне лікування.

Усім хворим 1-ї групи призначали лікування, що включає ПТ у поєднанні із системною ХТ з використанням флуороурацилу і метотрексату. У випадках, коли після проведення 1-го курсу лікування ефект не відзначали, 2-й і 3-й курси ХТ проводили з використанням флуороурацилу та цисплатину.

20(62,5%) хворим при неповній регресії новоутворення та неможливості виконання його хірургічного видалення, ПХТ проводили інвазивно із застосуванням метотрексату та цисплатину. Дози ХП та схеми введення наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Схема введення ХП			
Назва ХП	Разова доза	Курсова доза	Інтервал введення
Флуороурацил	500 г	5 г	Через день
Метотрексат	25 мг	150 мг	Через день
Цисплатин	20 мг	100 мг	Через день

Хворим 2-ї групи проводили ПТ і вводили ААЛ (внутрішньовенно по 1,5 мл на фізіологічному розчині NaCl через день). Один курс лікування становив 15–20 ін'єкцій. Курсова доза становила 250–300 мг. Через 1 міс проводили повторний курс лікування у тому ж дозуванні. Протягом 2 років з інтервалом 6 міс проводили профілактичні курси лікування ААЛ у кількості 10 ін'єкцій.

Усім хворим до проведення курсу лікування та після його закінчення проводили контроль імунного статусу з визначенням імунограми. У 20 (66,6%) хворих відзначали порушення показників імунограми до лікування, після проведення лікування це порушення виявляли у 5 (16,6%) хворих. ПТ у 1-й та 2-й групі проводили за загальноприйнятою методикою: по 2 Гр 5 сеансів на тиждень, СВД 40–60 Гр.

Під час лікування основними ускладненнями системної ПХТ (метотрексатом і цисплатином) були локальні зміни слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки у вигляді стоматиту та глоситу з вираженим больовим синдромом. Ці зміни відзначали у 19 (60,0%) хворих, і купіровали протягом 2–3 тиж. До інших токсичних ознак, відзначених у хворих 1-ї групи, відносяться нудота і блювота, що виникали у 26 (80,0%) хворих після введення цисплатину. У 4 (12,5%) хворих розвинулась лейкопенія. У хворих 2-ї групи ускладнень не відзначали.

Оперативне лікування (операція Крайля) у 1-й групі виконано 9 (28,6%) хворим, у 2-й – 4 (13,3%).

У 1-й групі хворих показники 2- і 3-річної виживаності були суттєво нижчими ніж у 2-й (на 30,0 і 23,1% відповідно); при порівнянні 5-річної виживаності аналогічна різниця зберігалась, але була виражена на рівні тенденції (у 1-й групі виживаність була на 10,1% нижча). Протягом 1 року у 1-й групі померло 8 хворих, у 2-й – 4. Відзначали практично однакову частоту рецидивів метастазів: у 1-й групі – у 6 хворих (у термін від 6 міс до 2 років), у 2-й групі – у 5 (у термін від 8 міс до 2 років) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями ший без первинного осередку

Результати лікування	Група хворих	
	1-ша	2-га
Виживаність (%):		
2-річна	52,2 ± 4,2	82,2 ± 4,4*
3-річна	47,0 ± 5,0	70,1 ± 5,0*
5-річна	40,2 ± 5,2	50,3 ± 5,4
Рецидив (%)	18,8 ± 6,9	16,7 ± 6,8
Померло протягом 1 року (%)	25,0 ± 7,6	13,3 ± 6,1

\*р<0,05

## ВИСНОВКИ

1. Використання дослідженого препарату у лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями ший без первинного осередку покращує показники 2-, 3-, 5-річної виживаності.

2. Використання препарату у поєднаному з ПТ лікуванні не призводить до виникнення ускладнень (на відміну від ПХТ із застосуванням флуороурацилу, метотрексату і цисплатину).

3. Віддалені результати лікування підтверджують доцільність використання препарату у лікуванні хворих зазначеної категорії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Bernal MP, Cazar EL, Estevez RA, Ubaldi JR. Tumor primitive desconocido. Rev Latinoamer oncol clen 1998; 20 (5): 5–19.

2. Комаров ИГ, Комов ВД. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Москва: Три-ада X, 2002. 136 с.

3. Залкинд ПР. Метастазы рака в лимфатические узлы и другие органы и ткани без выявленного первичного очага [Автореферат дис ... канд мед наук] 1981. 148 с.

4. Федотченко СП. Метастазы рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага (клиника, диагностика, лечение) [Автореферат дис ... канд мед наук] 1978. 130 с.

5. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2003 рр. Київ: 2004. 26 с.

6. Ковальчук ВМ, Гуля БМ. Диагностика та лікування злоякісних новоутворень ший без первинного осередку. Матер наук-практ конфер “Медико-біологічні наслідки Чорнобильської катастрофи через 15 років”. Житомир, 2001. 2001: 54–8.

7. Білинський ВТ, Шпарик ЯВ, Качмар ТВ. Цисплатин в комплексному лікуванні раку голови та ший. Метод рекомендації. Львів, 1995. 27 с.

8. Шалимов СА, Кейсевич ЛВ, Волченкова ИИ. Механизм действия, свойства нового противоопухолевого химиопрепарата “полиплатиллен” и возможности его применения в смежных с онкологией областях. Клиническая хирургия 1996; 6: 28–31.

9. Потопальский АИ, Петличная ЛИ, Ивасивка СВ. Барбарис и его препараты в биологии и медицине. Киев: Наукова думка, 1989: 11–9, 114,115, 161–5.

10. Потопальский АИ. Препараты чистотела в биологии и медицине. Киев: Наукова думка, 1992: 3–5, 125–37.

11. Потопальский АИ. Молекулы здоровья – у скарбниці природи: Тез доп I конгресу світової федерації українських фарм товариств (Львів, 27–29 травня 1994 р) 1994: 316–7.

12. Лозюк ЯВ, Потопальський АІ, Лозюк РМ. Медикаментозна терапія і профілактика вірусних захворювань. Львів, 2003: 108–31.

13. Potopalsky AI. Semisynthetic antitumor alkaloids derivatives as a antiviral and a potential anti-HIV preparatis. Abstr Grh Intern Conf on Antiviral Res, April 25–30, Venice, Italy. Antiviral Res 1993; 20 (Suppl 1) 57.

### UTILIZATION OF ANTITUMOR DRUG FROM THE GROUP OF ALKALOIDS ALKYLATED BY THIOPHOSPHAMIDE FROM CELANDINE IN TREATMENT OF NECK NEOPLASIA WITH OUT PRIMARY SITE

V.M. Kovalchyk, B.M. Gulya, V.L. Luchkiv, I.Z. Ivanchuk, R.K. Tashiev, A.I. Potopalsky, Yu.A. Potopalska

**Summary.** Results on clinical trials of original antitumor drug from the group of alkaloids alkylated by thiophosphamide from celandine as a part of complex therapy for patients with neck malignant tumors with out primary site were analysed. Comparison of drug application efficiency and traditional system of polychemotherapy was carry out.

**Key Words:** neck malignant tumors with out primary site, complex therapy, original antitumor drug with alkaloids from celandine.

#### Адреса для листування:

Ташієв Р. К.

03115 Київ, вул. Верховинна, 69

Київська міська онкологічна лікарня, кафедра онкології КМАПО