

УДК 617.51.53-006.61-085:615.32

L. Olaz, T. Tornotsky, G. Kintsel, Z. Nairady

THE USE OF FOOD SUPPLEMENT CULEVIT IN CHEMOTHERAPY FOR HEAD-AND-NECK SQUAMOUS CELL CANCER

University of Pech, Hungary

ABSTRACT

In the circulatory system 16 substances (monosaccharides, amino acids, nucleobases, etc.) have a cytotoxic effect on tumor cell lines growth, but not on normal cells. In this study these substances (Culevit tablets — a food supplement) were investigated as an adjuvant in chemotherapy for head-and-neck squamous cell cancer from January 1999 to April 2004. We used a combination of BVM (Bleomycin-Vincristine-Methotrexate) chemotherapy + Culevit tablets (T+C-group). We compared 50 BVM + Culevit patients to 20 BVM (T-group) patients. (The first 20–20 patients in the randomized form were compared.) There was no significant difference in stage or age between the two groups. The clinical and histological response rates were observed. The clinical response was 75 % in the T-group (complete 25 %) while 92 % in the T+C-group (complete 40 %). In the surgical specimens rest tumor absence (pathologic complete response) was 10 (T-group) and 28 % (T+C-group). The remaining microscopical primary tumor in the surgical specimen showed significant statistical difference between the T- and T+C-groups, favoring the later (log-rank test: $p=0.103$; Cox-model: $p=0.008$). The side effects were minimal and reversible in both groups but the T+C-group had slightly better. Based on the better clinico-histological results and minimal side effects in the T+C-group the Culevit seems to be a useful helper in the neoadjuvant chemotherapy for head-and-neck squamous cell cancer.

Key words: Culevit, head-and-neck cancer, chemotherapy.

Л. Олаз, Т. Торноцкий, Г. Кинцель, З. Найради

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАД КУЛЕВИТ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Университет г. Печ, Венгрия

РЕЗЮМЕ

В кровотоке обнаружено 16 веществ (моносахариды, аминокислоты и др.), которые обладают цитотоксическим действием на опухолевые клетки и не влияют на нетрансформированные клетки. В настоящем исследовании эти вещества (БАД Кулевит) изучались в качестве адьюванта при индукционной химиотерапии больных плоскоклеточным раком головы и шеи с января 1999 г. по апрель 2004 г. В работе была использована схема BVM (блеомицин-винкристин-метотрексат) химиотерапии + Кулевит. Мы сравнивали 50 больных, получавших BVM+Кулевит (Т+К-группа) с 20 пациентами, лечившимися по схеме BVM (Т-группа). Первые 20 пациентов были включены в рандомизированное исследование. Между больными 2 групп не было достоверных отличий в стадии заболевания и возрасте. Оценка эффективности лечения проводилась на основании клинических и гистологических показателей. Клинический эффект в Т-группе составил 75 % (25 % полных регрессий), в то время как в группе Т+К — 92 % (40 % полных регрессий). При гистологическом исследовании отсутствие опухоли (полный патологический ответ) отмечено у 10 и 28 % больных в группах Т и Т+К соответственно. Побочные эффекты были минимальными и обратимыми в обеих группах, а в Т+К-группе практически отсутствовали. Лучшие клиничко-гистологические эффекты и минимальные побочные явления в группе Т+К дают возможность использовать Кулевит для неoadьювантной химиотерапии у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: Кулевит, рак головы и шеи, химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от рака головы и шеи постоянно возрастает в течение последних 25 лет в европейских странах [4]. Другой проблемой этой локализации рака является большое количество (60–70 %) пациентов III–IV стадии. Результаты хирургического лечения местнораспространенных форм плоскоклеточного рака головы и шеи остаются неутешительными [2, 5, 8].

Ранее мы использовали различные схемы комбинированной терапии для решения данной проблемы [14–17].

Цель настоящего исследования — поиск новых и более эффективных методов лечения злокачественных новообразований головы и шеи.

В предыдущих исследованиях было показано наличие механизмов противоопухолевой защиты, не связанных с иммунитетом [9–11]. Этот специальный защитный механизм получил название системы пассивной противоопухолевой защиты (Passive Antitumor Defense System — PADS). При выявлении активных агентов PADS было исследовано 89 циркулирующих в кровотоке веществ, из которых 16 соединений отнесены к элементам PADS. Эта смесь обладала достоверной цитотоксической активностью по отношению к различным опухолевым клеточным линиям *in vitro*, лейкозам и солидным опухолям *in vivo*, но не оказывала токсического действия на нетрансформированные клетки и организм лабораторных животных [12].

В представленном предварительном полурандомизированном проспективном исследовании была проведена попытка введения PADS в качестве адъюванта в классическую схему BVM неадъювантной химиотерапии. Для этих целей был использован БАД Кулевит (Immunol Ltd., Budapest, Hungary).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 1999 г. по апрель 2004 г. 73 пациента было включено в проспективное сравнительное исследование. 3 больных исключено из исследования (рецидив опухоли или другие заболевания). Первые 20 больных рандомизированы. Обследование включало сбор анамнеза, клиническое обследование, эндоскопию, гематологическое исследование, биопсию первичного узла, рентгенографию грудной клетки и КТ головы, шеи и грудной клетки. Для исследования были выбраны больные плоскоклеточным раком ротоглотки III и IV (AJCC) стадии без других злокачественных новообразований и отдаленных метастазов. Статус пациентов по шкале Karnofsky был не менее 70. Функции сердечно-сосудистой системы, печени и почек находились в пределах физиологической нормы. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови было не менее 4000/мл и 100 000/мл соответственно (табл. 1 и 2).

Группе Т (20 больных) проводилась химиотерапия по схеме BVM (блеомицин-винкристин-метотрексат). Группа Т+К (50 больных) получала схему BVM и 12 (6×2) таблеток Кулевита в сутки в течение 10 нед.

Характеристика пациентов

	Т	Т+К	Всего
Количество пациентов	20	50	70
Пол (муж./жен.)	7/13	18/32	25 / 45
Возраст	59,90±10,04	54,06±10,49	56,12±10,67

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания, %

	Т	Т+К	Всего
Стадия II	6 (30)	16 (32)	22
Стадия III	11 (55)	22 (44)	33
Стадия IVa	3 (15)	12 (24)	15
Всего	20 (100)	50 (100)	70

Таблица 2

от начала химиотерапии. Пациентам планировалось провести 3 курса химиотерапии. Дозы винкристина и метотрексата повышались с 25 до 100 %. Схема лечения представлена в табл. 3.

Протокол химиотерапии

Сутки	Доза препарата
1 и 2	2 x 4 mg/m ² Bleomycin i.m.
3	1,5 mg/m ² Vincristine i.v. inf.
4	60 mg/m ² Methotrexate i.v. inf.
5	7 mg/m ² Ca-Leucovorine i.m.

Таблица 3

После проведения химиотерапии у больных оценивался клинический эффект. За полный эффект принималось исчезновение всех клинических признаков. Частичный эффект определялся как уменьшение опухоли не менее чем на 50 % при отсутствии метастазов. Хирургическое лечение состояло в резекции первичного узла и радикальной или условно-радикальной диссекции области шеи. Для гистологического исследования была использована стандартная техника формалин-парфиновых блоков, окраску препаратов проводили с использованием гематоксилин-эозина. Для статистической оценки результатов использовался пакет программ SPSS (SPSS for Windows, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полный клинический эффект отмечен у 5 (25 %) больных в группе Т и у 20 (40 %) — в группе Т+К, частичный эффект зарегистрирован у 10 (50 %) пациентов группы Т и у 26 (52 %) больных группы Т+К. От-

существование эффекта имело место у 5 (25 %) испытуемых в группе Т и у 4 (8 %) больных в группе Т+К.

Алопеция наблюдалась у 5 (25 %) больных в группе Т и у 11 (22 %) в группе Т+К. Гастрит I–II степени обнаружен у 1–3 (Т–Т+К) больных. Мукозиты регистрировались у 4 (20 %) пациентов группы Т и у 6 (12 %) группы Т+К.

Микроскопически в хирургических образцах опухоль отсутствовала у 2 (10 %) пациентов в группе Т и у 14 (28 %) в группе Т+К. Минимальная остаточная опухоль (<2 см) определялась у 9 (45 %) больных в группе Т и у 23 (46 %) в группе Т+К. Остаточная опухоль размером 2–4 см была у 9 (45 %) пациентов в группе Т и у 12 (24 %) в группе Т+К. В 1 (2 %) образце в группе Т+К остаточная опухоль превышала 4 см. В лимфатических узлах опухолевые клетки обнаружены у 4 и 9 больных в группах Т и Т+К соответственно.

Микроскопическое исследование хирургических препаратов выявило статистически достоверные различия между группами Т и Т+К ($p < 0,05$).

У больных СПИДом на фоне тотальной поломки иммунной системы увеличивается заболеваемость только некоторыми типами злокачественных новообразований (саркома Капоши и неходжкинская лимфома) [9]. Кроме того, увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями не наблюдается при действии иммуносупрессирующих агентов. Это доказывает, что иммунная система не играет определяющей роли в предупреждении развития опухолей. Следовательно, тот факт, что опухоли не развиваются в процессе жизни у большинства людей, предполагает существование другой защитной системы [10]. Ранее было показано, что смесь из 16 соединений (выбранных на основании экспериментальных исследований из 89 веществ, циркулирующих в крови, на основании синергизма цитолитического противоопухолевого эффекта) обладает цитотоксическим действием (индуцирует апоптоз) опухолевых, но не нормальных клеток.

Эти вещества (L-tryptophan, L-tyrosine, L-methionine, L(-)-malate, L-ascorbate, L-arginine, L-phenylalanine, L-histidine, 2-deoxy-D-ribose, d-biotin, pyridoxine, adenine, riboflavin, D(+)-mannose, orotate, и hippurate) — агенты PADS.

Экспериментально было установлено, что эти вещества способны лизировать опухолевые клетки, что, очевидно, позволяет живым системам бороться с опухолевым ростом [12]. На основании экспериментальных результатов была создана БАД Кулевит.

Учитывая вышеизложенное, представлялось целесообразным использовать Кулевит в качестве адъюванта химиотерапии. Химиотерапия по схеме BVM состоит из традиционных препаратов, не является агрессивной и вызывает минимальные побочные действия [15, 16].

При применении схемы BVM (Т-группа) клинический эффект составил 75 % (25 % полных регрессий). Эти результаты практически не отличаются от эффективности других известных протоколов [6, 19, 24].

С использованием Кулевита удалось улучшить результаты лечения (Т+К-группа) до 92 % (полный эффект — 40 %).

Эти данные превосходят средние результаты, полученные при лечении данных типов рака [23].

BVM-химиотерапия вызывает минимальные побочные эффекты [15]. Среди них наибольшее количество составляла алопеция — 25 и 22 % в группах Т и Т+К соответственно. Мы также наблюдали мукозиты у 4 и 6 пациентов в группах Т (20 %) и Т+К (12 %). Эти результаты свидетельствуют о том, что применение Кулевита несколько снижает выраженность побочных эффектов химиотерапии.

Оценка эффективности противоопухолевого лечения может проводиться на основании клинических и патогистологических данных. Гистологическое исследование точнее, чем клиническая оценка. Патогистологическое исследование подразделяется на качественное и количественное [17, 18, 21]. В этой работе использовалось количественное исследование. В наших предыдущих исследованиях гистологически полная регрессия наблюдалась у 9 % пациентов (BVM + миталактол) или 5,3 % (BVM) и 15,8 % (BVM + цисплатин) [15, 17]. Применение Кулевита (Т+К-группа) приводило к полной регрессии опухоли у 28 % больных. В другом исследовании полный эффект у 24 % больных был достигнут при применении агрессивных режимов химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил [23], при этом отмечались выраженные побочные действия. Полный эффект при применении карбоплатина или цисплатина в сочетании с 5-фторурацилом составил 18–21 %, в то время как побочные действия наблюдались в 37 % случаев [7, 18]. Иммуноterapia (интерлейкин-2, интерферон-α-2а) при данной локализации опухоли характеризуется минимальными клиническими эффектами [3, 22].

ВЫВОДЫ

Вышеизложенные результаты показывают, что адъювантное применение Кулевита улучшает результаты химиотерапии и минимизирует побочные эффекты. Это позволяет заключить, что Кулевит может рассматриваться как физиологический модификатор химиопрепаратов, и свидетельствует о целесообразности его дальнейшего клинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Athanasiadis J., Taylor S., Vokes E. E. et al. Phase II Study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. A long-term analysis for the Illinois Cancer Center // *Cancer*. — 1997. — Vol. 79. — P. 588–594.
2. Basu S., Khanra M., Majumdar J. et al. The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens consisting of different combinations of drugs in the treatment of advanced oral cancer // *Med. Oncol.* — 1999. — Vol. 16. — P. 199–203.
3. Cortesina G., De Stefani A., Galeazzi E. et al. Temporary regression of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck is achieved with a low but not with a high dose of recombinant interleukin 2 injected perilymphatically // *Br. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 69. — P. 572–576.

4. *Gaudi I., Kasler M.* The course of cancer mortality in Hungary between 1975 and 2001 // *Magy Onk.* — 2002. — Vol. 46. — P. 291–295.
5. *Giralt J. L., Gonzalez J., del Campo J. M.* et al. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89. — P. 939–945.
6. *Grau J. J., Estape J., Blanch J. L.* et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of oral cancer stage III or IV // *Eur. J. Cancer B. Oral. Oncol.* — 1996. — Vol. 32. — P. 238–241.
7. *Gregoire V., Beauduin M., Humblet Y.* et al. A phase I-II trial of induction chemotherapy with carboplatin and fluorouracil in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Report from the UCL-Oncology Group, Belgium // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 1385–1392.
8. *Kovács A. F., Turowski B., Ghahremani M. T., Loitz M.* Intraarterial chemotherapy as neoadjuvant treatment of oral cancer // *J. Craniomaxillofac. Surg.* — 1999. — Vol. 37. — P. 302–307.
9. *Kulcsar Gy.* Inhibition of the growth of a murine and various human tumor cell lines in culture and in mice by mixture of certain substances of the circulatory system // *Cancer Biother.* — 1995. — Vol. 10. — P. 157–176.
10. *Kulcsar Gy.* Theoretical and literary evidence for the existence of the passive antitumor defense system // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 1997. — Vol. 12. — P. 281–286.
11. *Kulcsar Gy.* Synergistic potentiating effect of D(+)- Mannose, Orotic, and Hippuric Acid Sodium Salt on selective toxicity of a mixture of 13 substances of the circulatory system in culture for various tumor cell lines // *Cancer Det. Prev.* — 2000. — Vol. 24. — P. 485–495.
12. *Kulcsar Gy.* Experimental evidence for the existence of the passive antitumor defense system formed by the synergistic action of certain small substances of the circulatory system // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2003. — Vol. 18. — P. 951–965.
13. *Mohr C., Bohndorf W., Carstens J.* et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective multicentric randomized DCSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow up) // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 1994. Vol. 23. — P. 140–148.
14. *Olasz L., Kwashie F., Herczegh P.* A comparative study of preoperative BVMM chemotherapy and irradiation in advanced squamous cell cancer of the oral cavity // *Neoplasma.* — 1996. — Vol. 43. — P. 53–56.
15. *Olasz L., Nemeth A., Nyarady Z.* et al. Results and failures with or without cisplatin containing induction chemotherapy in the treatment of squamous cell cancer of the head and neck // *Cancer Det. Prev.* — 2004. — Vol. 28. — P. 65–71.
16. *Olasz L., Nyarady Z., Nemeth A.* et al. Failure of alkylating agents to improve induction chemotherapy of oropharyngeal squamous cell cancer // *Anticancer Res.* — 2004. — Vol. 24. — P. 2557–2562.
17. *Olasz L., Szabo I., Horvath A.* A combined treatment for advanced oral cavity cancers // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62. — P. 1267–1274.
18. *Paccagnella A., Orlando A., Marchiori C.* et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo // *J. Nat. Canc. Inst.* — 1994. — Vol. 86. — P. 265–272.
19. *Price L. A., Hill B. T.* Safe and effective combination chemotherapy for squamous cell carcinomas of the head and neck // *J. Laryngol. Otol.* — 1980. — Vol. 94. — P. 89–97.
20. *Suba Z., Szabo G., Barabas J., Nemeth Z.* Histological evaluation of chemotherapeutically induced tumor regression // *Reg. Cancer Treat.* — 1992. — Vol. 4. — P. 313–319.
21. *Sulfaro S., Frustaci S., Volpe R.* et al. A pathological assessment of tumor residue and stromal changes after intra-arterial chemotherapy for head and neck carcinomas // *Cancer.* — 1989. — Vol. 64. — P. 994–1001.
22. *Toma S., Palumbo R., Vincenti M.* et al. Efficacy of recombinant α -interferon 2a and 13-cis-retinoic acid in the treatment of squamous cell carcinoma // *Ann. Oncol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 463–465.
23. *Vokes E. E., Mick R., Lester E. P.* et al. Cisplatin and fluorouracil chemotherapy does not yield long-term benefit in locally advanced head and neck cancer: Results from a single institution // *J. Clin. Onc.* — 1991. — Vol. 9. — P. 1376–1384.
24. *Zidan J., Kuten A., Rosenblatt E., Robinson E.* Intensive chemotherapy Using cisplatin and fluorouracil followed by radiotherapy in advanced head and neck cancer // *Oral Oncol.* — 1997. — Vol. 33. — P. 129–135.