

УДК 616-006.6-033.2:616.833]-07

КЛИНИЧЕСКОЕ, НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Королёва Е.С.¹, Алифирова В.М.¹, Гольдберг В.Е.², Новикова Н.С.¹, Жукова И.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Клиническое, электрофизиологическое и иммунологическое обследование 88 онкологических больных показало, что при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легкого имеет место симметричная, дистальная, сенсорно-моторная, аксонально-демиелинизирующая полиневропатия. Аутоиммунную природу заболевания подтверждают онконевральные антитела, обнаруженные в сыворотке крови половины участников исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, паранеопластическая полиневропатия, аксонально-демиелинизирующий тип, онконевральные антигены, нейрональные антитела, химиотерапия, цитостатики, нейротоксичность.

Введение

Несмотря на активное изучение, поражение периферических нервов при злокачественных опухолях продолжает оставаться проблемой со многими нерешенными вопросами. Паранеопластический генез имеют 1% всех полиневропатий, которые встречаются в 3–20% случаев преимущественно рака легкого, молочной железы, яичников и желудка. Иммунный ответ против гетероорганных антигенов – белков, присущих тканям, не гомологичным опухоли, и в норме продуцирующихся исключительно в иммуноприлегирированных клетках, таких как нейроны, приводит к выработке нейрональных антител.

Аутоантитела, циркулируя в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), вызывают специфическую дегенерацию нервной системы (НС) за счет взаимодействия с теми структурами, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные нейрональным антигенам. Согласно номенклатуре Познера, выделяют антитела к 10 типам онконевральных белков, среди которых только шесть хорошо изучены. С развитием паранеопластической полиневропатии (ПНПП) связаны anti-Hu- (ANNA-1), anti-CV2- (CRMP5), ANNA-3-, anti-MAG- и anti-amphiphysin-антитела [7, 9, 12, 14].

Примерно у 80% пациентов с прогрессирующей полиневропатией и идентифицированными в сыворотке крови anti-Hu-антителами при концентрации, превышающей 1 : 500, выявляется мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) [4]. При раке молочной железы (РМЖ) в крови часто накапливаются anti-CV2-антитела, приводящие к неврологическому дефициту со стороны периферических нервов [6].

Серьезной проблемой, затрагивающей качество жизни пациентов с диагнозом «рак» и саму возможность проведения жизненно важного противоопухолевого лечения, является такое специфическое системное осложнение химиотерапии (ХТ), как нейротоксичность. Механизмы возникновения периферической нейротоксичности на сегодняшний день окончательно не установлены. Предположение, что в основе лежит повреждение тубулина – внутриклеточного белка, играющего ведущую роль в обеспечении нормальной физиологии нервной системы, является наиболее обоснованным.

Понимание патогенеза аксональной дегенерации периферических нервных волокон основано на том, что периферические аксоны и дорсальные ганглии не имеют гематоэнцефалического барьера, что позволяет метаболитам цитостатиков проникать в нервные волокна путем прямой диффузии из окружающей интерстициальной жидкости и накапливаться в них,

✉ Королёва Екатерина Сергеевна, тел.: 8 (3822) 53-10-19, 8-906-948-8622; факс 8 (3822) 53-20-50, e-mail: kattarina@list.ru

вызывая повреждения не только тубулина, но и кинезина и актина. Классические проявления периферической сенсорной невропатии развиваются у 25–40% пациентов после достижения кумулятивной дозы цисплатина 300–600 мг/м², паклитаксела – 350 мг/м² (2–3 курса ХТ) [2, 3, 13, 16].

Материал и методы

В настоящую работу включены результаты обследования 88 пациентов с достоверным диагнозом «полиневропатия» и гистологически подтвержденным диагнозом «рак» в возрасте от 29 до 75 лет (в среднем $54,7 \pm 9,1$ года), находившихся на стационарном лечении в отделении химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), а также обследованных амбулаторно на кафедре неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) за период с 2010 по 2012 г. Противоопухолевая ХТ была проведена 48 пациентам исследуемой выборки в количестве в среднем 8 (6–14) курсов. Больные раком молочной железы получали противоопухолевое лечение по схемам FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) и AT (доксорубин, доцетаксел или паклитаксел), пациенты с МКРЛ – по схемам EP (этопозид, цисплатин) и CAV (циклофосфамид, доксорубин, винкристин).

Для сравнительного анализа клинического течения полиневропатии онкологические больные исследуемой выборки были разделены на четыре группы. Первая группа состояла из 26 женщин, страдающих РМЖ, которые не получали ХТ. Во второй группе находилось 35 пациенток с РМЖ и проведенной ХТ. Третью группу составили 14 больных с МКРЛ без лечения цитостатиками. Четвертая группа была сформирована из 13 больных с МКРЛ после терапии рака нейротоксичными препаратами.

Критериями включения пациентов в исследование явились гистологически подтвержденные диагнозы МКРЛ и РМЖ без метастатического поражения нервной ткани; наличие курсов цитостатической ХТ у пациентов 2-й и 4-й групп; диагноз «полиневропатия», установленный в соответствии с критериями ВОЗ при отсутствии других заболеваний центральной и периферической НС.

Электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей по общепринятой методике стимуляционной ЭНМГ на аппарате «Нейрон-спектр 4ВП» с помощью программы «Нейро-МВП» (фирма «Нейро-Софт») была выполнена 46 участникам исследования, разделенным на две группы. В первой группе находились 17 онкологических пациентов, не проходивших противоопухолевого лечения. Вторая группа включала 29

больных, получивших в среднем 8 (6–14) курсов ХТ. Онконевральные антитела к шести различным антигенам (amphiphysin, CV2/CRMP5, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo и Hu) детектировали с помощью теста Neuronal Antigen Profile EUROLINE (IgG) методом иммуноблоттинга в сыворотке крови 48 пациентов выборки, разделенных на две группы. В первую группу вошли 24 женщины, страдающие РМЖ. Во вторую группу включили 24 пациента с МКРЛ. Сравнение результатов исследования проводили с группой лиц, в которую вошли 24 здоровых добровольца.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Описание качественных данных проводили путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения статистической значимости различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный тест Фишера). Проверку на нормальность распределения количественных данных выполняли по критерию Шапиро–Уилки. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана Me и интерквартильный размах (в виде 25-го и 75-го перцентилей, Q_1-Q_3) – для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение σ – для нормально распределенных данных. Для анализа количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у всех больных РМЖ и МКРЛ имел место симметричный дистальный восходящий тип поражения периферических нервных волокон [4–6, 11, 21]. В подтверждение литературных данных сенсорно-моторная полиневропатия как наиболее частый вид паранеопластического поражения периферической НС при РМЖ и МКРЛ встречалась у 93,2% онкологических пациентов без статистически значимых различий относительно локализации рака ($p > 0,05$) [14, 18]. Неврологические симптомы опережали диагностику злокачественного новообразования более чем у 69% больных РМЖ и МКРЛ в среднем на 14 (6–10) мес. Полученные данные согласуются с результатами многолетних наблюдений J. Dalmau, J. Honnorat, M. Rosenfeld, кото-

рые описывают появление неврологических симптомов минимум за 6 мес до диагностики рака [7, 17, 22].

Поражение периферической НС у участников исследования ознаменовали собой преимущественно двигательные нарушения (59,1%) независимо от локализации злокачественной опухоли ($\chi^2 = 3,870$; $p = 1,444$). На момент обследования, когда длительность полиневропатии у пациентов выборки составляла в среднем 25,0 (11,5–38,0) мес, 54,5% больным было проведено в среднем 8 (6–14) курсов ХТ, доминировали жалобы сенсорно-моторного характера (65,9% пациентов). Показана взаимосвязь между продолжительностью неврологического расстройства и все большим вовлечением в патологический процесс чувствительных волокон нервов конечностей, что обусловлено не столько распространением поражения периферической НС аутоиммунного генеза с течением времени (ростом злокачественной опухоли и накоплением в сыворотке крови и ЦСЖ онкоантител), сколько применением нейротоксичной противоопухолевой ХТ для лечения онкологического заболевания. Антитубулиновые цитостатики, применяемые для ХТ рака и направленные против внутриклеточного белка микротрубочек опухолевых клеток, проникают в нервные волокна путем прямой диффузии и оказывают повреждающее действие. Это приводит к возникновению симметричной дистальной нейросенсорной дисфункции [13, 23].

Согласно результатам ЭНМГ, в исследуемой выборке лидировала сенсорно-моторная форма полиневропатии (54,3% пациентов) независимо от наличия (отсутствия) противоопухолевого лечения ($p > 0,05$). При этом нарушения со стороны двигательных нервных волокон были зарегистрированы у 100% онкологических больных без статистической зависимости от проведения курсов ХТ и, вероятно, лежали в основе патологии периферической НС. В пользу такого вывода

свидетельствует отсутствие изолированного повреждения чувствительных волокон периферических нервов. Статистически значимые различия по данному признаку получены при сравнении групп онкологических пациентов с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$) (табл. 1).

Ведущее место в патологии моторных нервных волокон занимала аксонопатия (100% случаев), не имеющая статистически значимых различий между группой первичных пациентов и группой онкологических больных после курсов ХТ рака ($p > 0,05$), но значимо отличающаяся при сравнении со здоровыми донорами ($p < 0,001$). Согласно критериям изменения параметров М-ответа в зависимости от типа поражения периферической НС В.Н. Команцева (2006), прямым признаком аксональной дегенерации является статистически значимое уменьшение величины амплитуды проксимального и дистального моторных ответов по волокнам *n. peroneus* у онкологических больных (1,0 (0,6–2,0)) по сравнению с обследуемыми в группе здоровых добровольцев (4,3 (3,2–5,0)) ($p < 0,001$) наряду с нормальными значениями их длительности, а находящаяся в пределах нормы терминальная латентность в дистальных точках стимуляции подтверждает начало развития патологического процесса нейроиммунного генеза с самых длинных периферических нервов конечностей [1].

Значимое снижение значения средней амплитуды F-волны *n. peroneus* у онкологических больных (109,0 (76,2–183,4)) по сравнению со здоровыми донорами (187,0 (144,1–233,5)) является косвенным признаком поражения аксонов ($p = 0,024$) [10].

Повреждение миелиновой оболочки волокон *n. peroneus* регистрировалось у 32,6% пациентов выборки без статистически значимых различий между обследуемыми, получавшими цитостатическое лечение (37,9%) и первичными пациентами (23,5%) ($p > 0,05$).

Таблица 1

Сравнение онкологических пациентов с ППНП и здоровых добровольцев в группах ЭНМГ по типу пораженных волокон периферических нервов,			
Группа ЭНМГ		Волокна периферических нервов	
		Моторные волокна <i>n. peroneus</i>	Сенсорные и моторные волокна <i>n. peroneus</i> и <i>n. suralis</i>
1-й группа без ХТ рака (17 человек)	Абс. (%)	7 (41,2)	10 (58,8)
2-й группа после ХТ рака (29 человек)	Абс. (%)	14 (48,3)	15 (51,7)
Здоровые доноры (24 человека)	Абс. (%)	2 (8,3)	0 (0)
Итого (70 человек)	Абс. (%)	23 (32,9)	25 (35,7)
p_{1-2}		нз (0,874)	нз (0,874)
z		0,16	0,16
p_{1-3}		нз (0,121)	0,001
z		2,12	3,95
p_{2-3}		0,019	0,001
z		2,85	3,85

Примечание. p – достигнутый уровень значимости; p_{1-2} – при сравнении 1-й и 2-й групп; p_{1-3} – при сравнении 1-й и 3-й групп; p_{2-3} – при сравнении 2-й и 3-й групп; nz – нет статистически значимых отличий; z – критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

На демиелинизирующий процесс непосредственно указывает статистически значимое снижение скорости проведения импульса (СПИ) по волокнам *n. peroneus* у онкологических больных при сравнении со здоровыми донорами ($p < 0,05$). Значимое повышение терминальной латентности в проксимальных точках стимуляции моторных нервных волокон (11,9 (11,0–13,0)) по сравнению с величиной данного показателя в дистальных точках (3,4 (2,8–4,3)) свидетельствует о демиелинизации проксимальных отделов *n. peroneus* ($p < 0,001$). Регистрация большего, чем в норме (более 10%), количества блоков проведения у 64,7% первичных больных, 55,2% пациентов после ХТ и у 45,8% здоровых добровольцев свидетельствует в пользу диффузного демиелинизирующего процесса волокон *n. peroneus* ($\chi^2 = 1,444$; $p = 0,486$). Полученные результаты соответствуют данным других авторов о диффузном демиелинирующем процессе, являющемся типичным осложнением химиотерапевтического лечения [3, 16].

Высокоамплитудный моторный ответ *n. suralis*, ассоциированный с симметричными невропатическими болями в конечностях, был выявлен исключительно у пациентов после проведения курсов ХТ рака (18,8 (11,4–36,0)) и статистически значимо различался при сравнении со здоровыми индивидами (9,4 (6,5–14,4)) ($p = 0,035$). Это одно из наиболее ярко выраженных и дозозимитирующих осложнений противоопухолевого лечения [24, 25]. Отсутствие снижения амплитуды М-ответа по чувствительным волокнам периферических нервов конечностей позволяет исключить их аксональное поражение. СПИ по сенсорным волокнам *n. suralis* оказалась снижена более чем у 54,3% больных МКРЛ и РМЖ без статистически значимой зависимости от проведения ХТ ($p = 0,671$), изолированно не встречалась. Достоверные различия по данному признаку обнаружены при сравнении онкологических пациентов (50,9 (21,1–71,1)) со здоровыми донорами

(68,8 (55,2–83,6)), что свидетельствует о распространенном процессе демиелинизации чувствительных нервов конечностей ($p < 0,001$). Анализируя результаты ЭНМГ, можно отметить, что у пациентов после медикаментозного лечения опухоли демиелинирующий процесс периферических нервов был более выражен по сравнению с таковым у первичных больных и затрагивал преимущественно чувствительные волокна, в связи с чем в клинической картине у обследуемых после ХТ рака сенсорный дефицит был более очевиден [15]. Отсутствие по данным на ЭНМГ признаков изолированного повреждения миелиновой оболочки *n. suralis*, свойственного нейротоксическому воздействию цитостатиков, вовлечение в патологический процесс волокон *n. peroneus* у всех обследованных с изначально аксональной дегенерацией и дальнейшим присоединением демиелинизации свидетельствуют о первоначально аутоиммунной природе полиневропатии у больных РМЖ и МКРЛ исследуемой выборки.

Лабораторное исследование плазмы крови онкологических больных на предмет обнаружения аутоантител класса *IgG* по методу вестерн-блоттинга показало, что нейрональные белки присутствовали в крови 47,9% пациентов, большинство из которых составили женщины с диагнозом «РМЖ» (70,8% случаев), а также в крови здоровых лиц (16,7%). Среди шести типов онконеврологических протеинов у больных раком в исследуемой выборке лидировали PNMA2 (Ma2/Ta) антитела – у 31,3% пациентов ($p < 0,05$). В группе больных РМЖ кроме anti-Yo (12,5%) и anti-CV2 (8,3%) антител, ассоциированных с данной локализацией злокачественной опухоли, обнаружены anti-Ma2 (58,3%) и anti-Hu (4,2%) антитела [9, 12, 20]. В то же время у пациентов с МКРЛ наряду с характерными для него anti-Hu (8,3%) и anti-Ma2 (4,2%) антителами детектированы anti-Yo (12,5%) антитела (табл. 2) [5, 8, 20].

Таблица 2

Распределение онкологических больных с ППНП в зависимости от детектированных в сыворотке крови антител

Онконеврологические антитела	Группа обследованных							
	1-я группа, РМЖ (24 человека)		2-я группа, МКРЛ (24 человека)		3-я группа, здоровые доноры (24 человека)		Итого (72 человека)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Anti-amphiphysin	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-CV2/CRMP5	2	8,3	0	0	0	0	2	2,8
PNMA2 (Ma2/Ta)	14	58,3*	1	4,2	3	12,5**	18	25,0
Anti-Ri	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-Yo	4	16,7	3	12,5	1	4,2	8	11,1
Anti-Hu	1	4,2	2	8,3	0	0	3	4,2

* Статистически значимые различия между больными РМЖ и пациентами с МКРЛ ($p < 0,05$), $p_{1-2} = 0,001$.

** Статистически значимые различия между больными РМЖ и здоровыми донорами ($p < 0,05$), $p_{1-3} = 0,004$.

Полученные результаты позволяют предположить наличие у пациентов с нетипичными для локализации опухоли антителами второго злокачественного новообразования и свидетельствуют о необходимости дальнейшего обследования женщин с диагнозом «РМЖ» и обнаруженными в плазме крови РNMA2- и anti-Hu-белками на предмет выявления рака легкого. Поэтому больным МКРЛ (женщин – 8,3%) с anti-Yo-антитело-позитивными результатами лабораторного исследования требуется детальное обследование на предмет обнаружения рака яичников и молочной железы. У 16,7% женщин с диагнозом «РМЖ» в сыворотке крови были обнаружены сразу два типа онко-невральных антител – anti-Ma2- и anti-Yo-белки. Подобное явление зарегистрировано в 2004 г. в нейроиммунологической лаборатории университетского госпиталя Бергена в Норвегии при проведении скрининга на онко-невральные аутоантитела 3 679 сывороток пациентов, страдающих паранеопластическим неврологическим синдромом и ассоциированными с ним формами рака [19]. В настоящее время антитела к белкам, участвующим в развитии ППНП, до конца не изучены, но, как известно из литературных данных, в патогенезе сенсорно-моторной полиневропатии аутоиммунного генеза чаще всего участвуют anti-Hu- и anti-CV2-антитела, которые встречались у 12,5% больных РМЖ и 8,3% обследованных с МКРЛ [4].

Заключение

Проведенное исследование показало, что клинические симптомы сенсорно-моторной полиневропатии с симметричным дистальным восходящим характером поражения периферических нервных волокон конечностей выявлены у 93,2% пациентов, страдающих раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. Установлено, что более чем у половины больных исследуемой выборки клиническая манифестация полиневропатии возникает минимум за 6 мес до диагностики злокачественного новообразования и проявляется симметричными двигательными нарушениями в дистальных отделах нижних конечностей. Кроме того, в группе пациентов с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» признаки паранеопластической полиневропатии предшествуют обнаружению опухоли намного раньше, чем у пациентов с мелкоклеточным раком легкого.

Результаты проведенной электронейромиографии свидетельствуют об аксонально-демиелинизирующем типе поражения периферических нервов с преимущественно аксонопатией двигательных волокон и демиелинизацией чувствительных волокон у большинства

онкологических больных выборки независимо от наличия (отсутствия) противоопухолевого лечения. Онко-невральные антитела в сыворотке крови, являющиеся маркерами паранеопластической полиневропатии, детектированы методом иммуноблоттинга практически у половины больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. При этом лидирующее место занимают белки РNMA2 (Ma2/Ta), а у пациентов, страдающих раком молочной железы, одновременно присутствуют два типа нейрональных протеинов – антитела Anti-Ma2 и Anti-Yo. Anti-Ma2-антитела впервые выявлены у большинства женщин, страдающих раком молочной железы, и anti-Yo-антитела – у 12,5% больных мелкоклеточным раком легкого.

Литература

1. *Команцев В.Н., Заболотных В.А.* Методические основы клинической электронейромиографии: руководство для врачей. СПб.: Лань, 2006. 350 с.
2. *Королёва Е.С., Гольдберг В.Е., Алифирова В.М., Симолина Е.И., Новикова Н.С.* Особенности течения паранеопластической полиневропатии у пациентов с раком молочной железы после химиотерапии цитостатиками // Сиб. онкол. журн. 2012. № 4 (52). С. 25–29.
3. *Семёнова А.И.* Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // Практич. онкология. 2009. Т. 10, № 3. С. 168–176.
4. *Ansari J., Nagabhushan N., Syed R.* Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review // Clin. Oncol. 2004. V. 16 (1). P. 71–76.
5. *Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J.* Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case // Muscle Nerve. 1998. V. 21. № 7. P. 850–857.
6. *Antoin J.C., Camdessanche J.P.* Paraneoplastic peripheral neuropathy // Rev. Neurol. 2004. V. 160 (2). P. 188–198.
7. *Dalmau J., Graus F.* Paraneoplastic syndromes of the nervous system // Cancer of the nervous system / ed. J.S. Loeffler. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997. P. 674–700.
8. *Dalmau J., Furneaux H.M., Cordon-Cardo C., Posner J.B.* The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues // Am. J. Pathol. 1992. V. 141 (8). P. 81–86.
9. *Darnell J.C., Albert M.L., Darnell R.B.* Cdr2, a target antigen of naturally occurring tumor immunity, is widely expressed in gynecologic tumors // Cancer Res. 2000. V. 60 (21). P. 36–39.
10. *Dropcho E.J.* Neurologic paraneoplastic syndromes // J. Neurol. Sci. 1998. V. 153. P. 264–278.
11. *Graus F., Elkon K.B., Cordon-Cardo C., Posner J.B.* Sensory neuropathy and small cell lung cancer. antineuronal antibody that also reacts with the tumor // Amer. J. Med. 1986. V. 80. P. 45–52.
12. *Graus F., Rowe G., Fueyo J., Darnell R.B., Dalmau J.* The neuronal nuclear antigen recognized by the human anti-Ri autoantibody is expressed in central but not peripheral nervous system neurons // Neurosci. Lett. 1993. V. 150 (2). P. 12–14.
13. *Gregg R.V., Molepo J.M., Monpetit V.J.* Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum

- concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity // *J. Clin. Oncol.* 1992. V. 10. P. 795–803.
14. *Grisold J.E., Drlikec M.* Paraneoplastic neuropathy // *Curr. Opin. Neurol.* 1999. V. 75. P. 617–625.
 15. *Hausbeer F.H., Sclisky R.L., Bain S.* Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Semin. Oncol.* 2006. V. 33 (1). P. 15–49.
 16. *Hausbeer F.H.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, Chapter 24 // In Perry M.C. ed. *The chemotherapy source book*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2008. P. 234–245.
 17. *Honorat J., Antoine J.C.* Paraneoplastic neurological syndromes // *Orphanet J. Rare Dis.* 2007. V. 2. P. 22.
 18. *Kawasoe T., Yamamoto Y., Okumura Y., Iwase H.* A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer // *Breast Cancer.* 2006. V. 13 (2). P. 202–204.
 19. *Storstein A., Monstad S.E., Haugen M. et al.* Onconeural antibodies: Improved detection and clinical correlations // *J. Neuroimmunology.* 2011. V. 232. P. 166–170.
 20. *Ritzinhtaler T., Verret J.M., Honorat. J.* Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in patients with anti-CV2 /CRMP5 antibodies and two different tumors // *Rev. Neurol. (Paris).* 2010. V. 166 (1). P. 90–95.
 21. *Rojas-Marcos J., Rousseau A., Keime-Guibert F.* spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer // *Medicine.* 2003. V. 82 (3). P. 216–223.
 22. *Rosenfeld M., Posner J.B.* Paraneoplastic syndromes and progression motor dysfunctions // *Semin. Neurol.* 1993. V. 13. P. 291–298.
 23. *Rowinsky E.K., Eisenbauer E.A., Chaudry V.* Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) // *Semin. Oncol.* 1993. V. 20 (3). P. 1–15.
 24. *Saijo A., Doi H., Urata T.* Improvement of neurologic symptoms after chemoradiotherapy in a patient with small cell lung cancer associated with paraneoplastic neurologic syndrome // *Nihon Kokjuki Gakkai Zasshi.* 2009. V. 47 (1). P. 37–41.
 25. *Tashima M., Kamakari K., Ishikawa H.* A case of paraneoplastic syndrome improved following chemoradiotherapy for lung cancer // *Nihon Kokjuki Gakkai Zasshi.* 2003. V. 41 (3). P. 219–222.

Поступила в редакцию 30.09.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Королёва Екатерина Сергеевна (✉) – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Алифирова Валентина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Гольдберг Виктор Евгеньевич – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Новикова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Жукова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Королёва Екатерина Сергеевна**, тел.: 8 (3822) 53-10-19, 8-906-948-8622; факс 8 (3822) 53-20-50, e-mail: kattorina@list.ru

CLINICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES OF CANCER PATIENTS WITH LESIONS OF THE PERIPHERAL NERVES

Korolyova Ye.S.¹, Alifirova V.M.¹, Goldberg V.Ye.², Novikova N.S.¹, Zhukova I.A.¹

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Institute of oncology SB RAMS, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Clinical electrophysiological and immunological studies of 88 cancer patients showed that in breast cancer and small lung cancer takes place symmetric, distal, sensory-motor, axonal-demyelinating polyneuropathy. Autoimmune nature of the disease confirmed onconeural antigens detected in the serum of more than half of the study participants.

KEY WORDS: breast cancer, small cell lung cancer, paraneoplastic polyneuropathy, axonal-demyelinating type, onconeural antigens, neuronal antibodies, chemotherapy, cytostatics, neurotoxicity.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 39–45

References

1. Komantsev V.N., Zabolotnykh V.A. *Methodical bases of clinical electromyographic: A Guide for Physicians*. St. Petersburg, Lan Publ., 2006. 350 p. (in Russian).
2. Koroleva Ye.S., Goldberg V.Ye., Alifirova V.M., Simolyna Ye.I., Novikova N.S. *Siberian Journal of Oncology*, 2012, vol. 4 (52), pp. 25–29 (in Russian).
3. Semenova A.I. *Practical Oncology*, 2009, vol. 3 (10), pp. 168–176 (in Russian).
4. Ansari J., Nagabhushan N., Syed R. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review. *Clin. Oncol.*, 2004, vol. 16 (1), pp. 71–76.
5. Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J. Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinic-pathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve*, 1998, vol. 21, no. 7, pp. 850–857.
6. Antoin J.C., Camdessanche J.P. Paraneoplastic peripheral neuropathy. *Rev. Neurol.*, 2004, vol. 160 (2), pp. 188–198.
7. Dalmau J., Graus F. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. *Cancer of the nervous system*. Ed. J.S. Loeffler. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997. P. 674–700.
8. Dalmau J., Furneaux H.M., Cordon-Cardo C., Posner J.B. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am. J. Pathol.*, 1992, vol. 141 (8), pp. 81–86.
9. Darnell J.C., Albert M.L., Darnell R.B. Cdr2, a target antigen of naturally occurring tumor immunity, is widely expressed in gynecologic tumors. *Cancer Res.*, 2000, vol. 60 (21), pp. 36–39.
10. Dropcho E.J. Neurologic paraneoplastic syndromes. *J. Neurol. Sci.*, 1998, vol. 153, pp. 264–278.
11. Graus F., Elkon K.B., Cordon-Cardo C., Posner J.B. Sensory neuropathy and small cell lung cancer. antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Amer. J. Med.*, 1986, vol. 80, pp. 45–52.
12. Graus F., Rowe G., Fueyo J., Darnell R.B., Dalmau J. The neuronal nuclear antigen recognized by the human anti-Ri autoantibody is expressed in central but not peripheral nervous system neurons. *Neurosci. Lett.*, 1993, vol. 150 (2), pp. 12–14.
13. Gregg R.V., Molepo J.M., Monpetit V.J. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J. Clin. Oncol.*, 1992, vol. 10, pp. 795–803.
14. Grisold J.E., Drlikec M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.*, 1999, vol. 75, pp. 617–625.
15. Hausbeer F.H., Scllisky R.L., Bain S. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin. Oncol.*, 2006, vol. 33 (1), pp. 15–49.
16. Hausbeer F.H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, Chapter 24. In Perry M.C. ed. *The chemotherapy source book*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008. Pp. 234–245.
17. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2007, vol. 2, pp. 22.
18. Kawasoe T., Yamamoto Y., Okumura Y., Iwase H. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer. *Breast Cancer*, 2006, vol. 13 (2), pp. 202–204.
19. Storstein A., Monstad S.E., Haugen M. et al. Onconeural antibodies: Improved detection and clinical correlations. *J. Neuroimmunology*, 2011, vol. 232, pp. 166–170.
20. Ritzinhtaler T., Verret J.M., Honnorat J. Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in patients with anti-CV2 /CRMP5 antibodies and two different tumors. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2010, vol. 166 (1), pp. 90–95.
21. Rojas-Marcos J., Rousseau A., Keime-Guibert F. spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine*, 2003, vol. 82 (3), pp. 216–223.
22. Rosenfeld M., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes and progressive motor dysfunctions. *Semin. Neurol.*, 1993, vol. 13, pp. 291–298.
23. Rowinsky E.K., Eisenbauer E.A., Cbaudbry V. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin. Oncol.*, 1993, vol. 20 (3), pp. 1–15.
24. Saijo A., Doi H., Urata T. Improvement of neurologic symptoms after chemoradiotherapy in a patient with small cell lung cancer associated with paraneoplastic neurologic syndrome. *Nihon Kokjuki Gakkai Zasshi*, 2009, vol. 47 (1), pp. 37–41.
25. Tashima M., Kamakari K., Ishikawa H. A case of paraneoplastic syndrome improved following chemoradiotherapy for lung cancer. *Nihon Kokjuki Gakkai Zasshi*, 2003, vol. 41 (3), pp. 219–222.

Korolyova Yekaterina S. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Goldberg Viktor Ye., Institute of oncology SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Novikova Natal'ya S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zhukova Irina A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Korolyova Yekaterina S.**, Ph.: 8 (3822) 53-10-19, 8 906 948 8622; Fax. 8 (3822) 53-20-50, e-mail: kattarina@list.ru