

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-006.442/443-085.849:616.12

Г. В. Голдобенко, О. И. Чебан, Л. В. Шхвацабая,
Б. М. Алиев, В. Л. Кассиль, Г. Б. Ню-Тян-де,
Н. Ф. Кондратьева

ЧАСТОТА И ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИКАРДА И СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ

НИИ клинической онкологии

Химиолучевая терапия, широко применяемая при лечении больных лимфогрануломатозом (ЛГМ), обладая противоопухолевым свойством, может оказывать отрицательное влияние на здоровые органы и ткани. В частности, при облучении органов средостения в зону воздействия ионизирующего излучения попадают сердце и перикард, при этом в некоторых случаях отмечается постлучевое повреждение околосердечной сумки [1, 7, 8]. По данным ряда авторов [2, 5, 15], частота постлучевого перикардита колеблется в широких пределах — от 1 до 30%. Такой широкий диапазон осложнений обусловлен различиями в методике облучения средостения у больных ЛГМ, а также зависит от применяемых методов диагностики. Кроме перикарда, может поражаться и сердце. Имеются сообщения о развитии острой сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, клапанных поражений сердца, выраженных изменений коронарных артерий. Описаны даже случаи внезапной смерти больных молодого возраста от инфаркта миокарда, возникшего после облучения средостения [6, 9—11, 14].

Выраженные лучевые повреждения сердца и перикарда зависят от величины суммарной очаговой дозы (СОД) облучения, объема облученных тканей, размеров полей облучения. В меньшей степени изучены особенности клиники, диагностики, характер течения и проблемы лечения постлучевых изменений сердца и околосердечной сумки.

Химиопрепараты, обладая противоопухолевой активностью, так же как и радиация, способны оказывать отрицательное воздействие на деятельность сердца. Большинство работ посвящено изучению кардиотоксического действия адриамицина и лишь немногие работы свидетельствуют о возможности кардиальных осложнений, которые могут возникнуть при использовании цитостатиков, применяемых при лечении больных ЛГМ [3, 4, 12, 13]. В литературе обсуждается также вопрос о возможности совместного потенцирующего отрицательного действия ионизирующего излучения, цитостатиков на миокард при комбинированном противоопухолевом лечении, а также при сочетании нескольких химиопрепаратов. Осложнения, обусловленные влиянием на сердце и перикард лучевого лечения и химиотерапии, иногда ограничивают длительное применение специфического противоопухолевого лечения. Располагая значительным материалом по лучевому и химиолучевому лечению больных ЛГМ, авторы настоящей статьи хотели бы поделиться обобщенными данными по этому вопросу.

CLINICAL INVESTIGATIONS

G. V. Goldobenko, O. I. Cheban, L.V. Shkhvatsabaya,
B. M. Aliev, V. L. Kassil, G. B. Nu-Tyan-de,
N. F. Kondratieva

FREQUENCY AND SEVERITY OF PERICARDIAL AND CARDIAL DAMAGE WITH RESPECT TO CHEMORADIOTHERAPEUTIC MODALITY IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Research Institute of Clinical Oncology

Radio- and chemotherapy widely applied in Hodgkin's lymphoma (HL) though demonstrate antitumor activity, may damage normal organs and tissues. In particular, the heart and pericardium are affected by ionizing radiation delivered to the mediastinum which leads to postradiation damage of these organs [1, 7, 8]. By different authors frequency of postradiation pericarditis is 1 to 30%. This wide variation of the complication frequency in HL patients is due to application of different mediastinal irradiation and diagnosis techniques. The heart may also be affected together with the pericardium. Acute heart failure, cardiac dysrhythmia, heart valve defects, marked changes in the coronary arteries are reported. There are reports about sudden death of young patients from myocardial infarction after irradiation of the mediastinum [6, 9—11, 14].

The marked radiation damage of the heart and pericardium depends on total tumor dose (TTD), volume of exposed tissues, size of irradiation fields. Clinical and diagnostical problems associated with cardial and pericardial postradiation damage, as well as clinical course and treatment of the complication are studied insufficiently. Chemotherapeutics though exert antitumor action may like radiotherapy affect cardiac functioning. Most papers address adriamycin cardiotoxicity while cardial complications due to cytostatics in HL are studied just in few reports [3, 4, 12, 13]. Probable potentiation of the ionizing radiation negative effect on myocardium by cytostatics in combined therapy, as well as chemotherapy with several drugs is under discussion in the literature. We have gained a considerable experience in radio- and chemotherapy of HL and should like to share this experience in this paper.

Material and Methods. Our study was performed in 127 patients receiving radio- or chemoradiotherapy (67 females and 60 males of age ranging from 28 to 57 years, mean 27 years). The diagnosis of HL was verified morphologically. The patients had no history of cardiac disease. The mediastinum was irradiated from two opposing fields (anterior and posterior). From above the radiation target was limited by the line 2 cm lower the clavicle, from below — by the diaphragmal cupola. After a dose of 18—20 Gy the spine marrow was shielded with a lead block placed on the posterior zone in the spine projection. Of note that in spite of different height of the radiation target, the volume of radiation to the cardial region depended on width of the radiation field only. Heart outline and size were determined in X-ray films during planning and choosing size of irradiation zones, then the heart was divided into 10 parts, 10% of the heart volume each. Also we determined size of heart

Материал и методы. Под наблюдением находилось 127 больных, получавших лучевую или химиолучевую терапию (67 женщин и 60 мужчин в возрасте от 28 до 57 лет; средний возраст 27 лет). Диагноз ЛГМ был подтвержден морфологически. Заболеваний сердца в анамнезе отмечено не было.

Средостение облучалось с двух противоположных полей (переднего и заднего). Верхняя граница облучаемой мишени находилась на 2 см ниже ключицы, нижняя соответствовала уровню купола диафрагмы. Спинной мозг после подведения дозы 18—20 Гр защищали с помощью свинцового блока, помещаемого на зону заднего поля в проекции позвоночника. Необходимо отметить, что при такой методике облучения средостения, несмотря на разную высоту облучаемой мишени, объем облучения области сердца менялся только в зависимости от ширины радиационных полей. На электрорентгенограммах, которые выполнялись при планировании и выборе размеров облучаемой мишени, определяли контуры и размеры сердца, разделив его на 10 частей, каждая из которых была равнозначна 10% объема органа. По ним же устанавливали размер сердечной зоны, попадающей в зону воздействия ионизирующего излучения, и с помощью топографоанатомической карты определяли величину дозы ионизирующего излучения, приходящегося на различные отделы сердца и перикарда.

В зависимости от методики облучения больных распределяли на 3 группы: 1-ю группу облучали в дозе 1,5 иГр (42 больных), 2-ю — 2 иГр (53 больных), 3-ю — 2,5 иГр (32 больных). Гамма-терапию проводили в режиме расщепленного курса. После очаговой дозы 2—2,5 иГр делали перерыв на 2 нед. При стихии лучевых реакций облучение продолжали по той же программе до достижения СОД 40—45 иГр. При наличии остаточных лимфоузлов в средостении гамма-терапию продолжали до СОД 50—51 иГр.

Учитывая, что величины разовой дозы и СОД калебались в значительных пределах, для оценки лучевой нагрузки на сердце и перикард мы воспользовались фактором «время — доза — фракция» (ВДФ). Преимуществом последнего является свойство аддитивности, т. е. возможность простого сложения значений, получаемых при аритмичных курсах лучевого лечения с различными разовыми дозами и интервалами между отдельными сессиями.

В самостоятельном варианте лучевое лечение было проведено 35 и в комбинации с противоопухолевыми препаратами — 92 больным. Полихимиотерапию больные получали циклами по 15 дней по схемам ЦВПП, ЦОПП и АБВП. Общее количество курсов колебалось от 4 до 12.

Обследование сердечно-сосудистой системы проводили до начала противоопухолевого лечения, после его окончания и каждые 3 мес в течение первого года и два раза в год в последующем. Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 7 лет. При обследовании больных, кроме клинических показателей, использовали данные рентгенографии органов грудной клетки, электро-, фонокардиографии (ЭКГ, ФКГ) и одномерной эхокардиографии (ЭхоКГ). Эхокардиографическое исследование выполняли с целью выявления выпота в полости перикарда и влияния лучевой и химиолучевой терапии на сократительную функцию миокарда. В качестве показателя, характеризующего сократительную функцию миокарда, принимали фракцию выброса (ФВ), которую определяли как процентное отношение ударного выброса к конечному диастолическому объему левого желудочка. Сократительную способность миокарда изучали у 110 из 127 больных в связи с тем, что у 17 больных с выпотным перикардитом был затруднен расчет показателей ЭхоКГ из-за парадоксального движения межжелудочковой перегородки. До начала противоопухолевого лечения показатель ФВ существенно не отличался от нормальных величин, характерных для данной возрастной группы, и составлял в среднем 64%.

Результаты и обсуждение. В результате обследования постлучевой перикардит был выявлен у 17 (13%) из 127 больных ЛГМ. Число осложнений возрастало при использовании более высоких доз излучения. Так, при величине ВДФ, равной 59 ед. (по изоэффекту, соответствующей дозе 36 иГр: 2 иГр 5 раз в неделю), частота постлучевого перикардита составила 9%, при 75 ед. (45 иГр) — 18%, а при ВДФ 76, 79 и 82 ед. (46, 48 и 50 иГр) соответственно 28, 40 и 75%. Установлено, что при суммарной дозе облучения 34—38 иГр (55—63 ед. ВДФ) и 40—45 иГр (66—75 ед. ВДФ) число случаев повреждения околосердечной сумки было примерно равным и составляло 8,8 и 9%, а при СОД от 46 до 50 иГр (76—82 ед. ВДФ) выявлено у 7 (43,7%) из 16 больных. Это указывает на возрастание процента осложнений при увеличении СОД, особенно при повышении дозы излучения до 75 ед. ВДФ (45 иГр) и выше.

Ретроспективный анализ зависимости частоты постлучевого перикардита от ширины радиационных полей

zones to be exposed to radiation and ionizing radiation dose to each section of the heart and pericardium. The patients were stratified into 3 groups depending on radiation modality. Group 1 received 1.5 iGy (42 patients), group 2 — 2 iGy (53 patients), group 3—2.5 iGy (32 patients). Gamma-therapy was given in a split course. There was a 2-week interval after a dose 2—2.5 iGy. After amelioration of the radiation reactions the radiotherapy was continued according to the same schedule up to 40—45 iGy. In cases with residual mediastinal lymph nodes the therapy was continued up to a TTD 50—51 iGy. Since single and TTD were ranging considerably, to assess radiation load to the heart and pericardium we used the factor of time—dose—fraction (TDF). This factor has the advantage of additivity , i.e. possibility of simple summing up of values obtained in arrhythmic radiotherapy courses with different single doses and intervals between individual procedures. Radiotherapy alone was given to 35 patients, and in combination with antitumor drugs to 92 patients. Polychemotherapy was given in 15-day cycles according to CVPP, COPP, ABVP schedules. The total number of the cycles was ranging from 4 to 12. The cardiovascular system was examined before, after, every 3 months of the first year and twice during the second year of treatment. The patients' follow-up time was 2 to 7 years. The patients' examination included study of clinical parameters, chest X-ray, electro-phonocardiography (ECG, PCG) and echocardiography (EchoCG). The EchoCG was performed to evaluate pericardial effusion and effect of radio- and chemoradiotherapy on myocardial contractility. Myocardial contractility was evaluated by ejection fraction (EF) determined as percentage of stroke ejection to left ventricular end diastolic volume. Myocardial contractility was assessed in 110 of the 127 patients, because calculation of EchoCG parameters in 17 patients with effusive pericarditis was difficult due to paradoxical movement of the interventricular wall. Mean baseline EF of 64% was close to normal values characteristic of this age group.

Results and Discussion. Postradiation pericarditis was detected in 17 (13%) of the 127 HL patients. The number of complications increased with radiation dosage. At TDF of 59 u (equivalent by isoeffect to 36 iGy: 2 iGy 5 times a week) the rate of postradiation pericarditis was 9%, at 75 u (45 iGy) 18%, at TDF of 76, 79 and 82 u (46, 48 and 50 iGy) the rate was 36, 40 and 75%, respectively. At total radiation doses of 34—38 iGy (TDF 55—63 u) and 40—45 iGy (TDF 66—75 u) the rate of pericardial damage was about the same 8.8 and 9%, while at TTD 46—50 iGy (TDF 76—82 u) the complication was detected in 7 (43.7%) of 16 patients. This proves the rise in percentage of complications with increase in TTD, particularly up to 75 TDF u (45 iGy) and more. Retrospective analysis of frequency of postradiation pericarditis with respect to width of radiation fields and, consequently, of heart volume exposed to irradiation showed that as the field was enlarged to 10—12 cm, the heart volume exposed to radiation was increasing to 75—97%. The number of complications rose from 5% (2/36) to 27% (9/33), further increase in the target width to 16 cm led to 33% (6/18) complication rate. It should be noted that the whole heart was exposed to irradiation in 13 of 17 patients with postradiation pericarditis, in the rest 4 cases the exposure volume reached 85—90%.

We analyzed frequency and severity of pericarditis in patients receiving chemoradiotherapy with respect to polychemotherapy cycles. After radiotherapy alone pericarditis developed in 8.6%, after combined treatment including 6 cycles of polychemotherapy in 13.2%, after that with 9—12 cycle polychemotherapy in 20.0% of the cases. Of 59 patients undergoing radiotherapy alone or in combination with no more than 4 cycles of chemotherapy severe pericarditis was detected in 1 (1.7%) patient only. While among 68 patients receiving irradiation to mediastinal lymph nodes in combination with 6—12 chemotherapy cycles severe pericarditis developed in 7 (10.3%), including 3 (4.4%) cases with signs of heart tamponade.

облучения и соответственно объема сердца, попадающего в зону излучения, показал, что при увеличении размера поля от 10 до 12 см объем облучаемой поверхности сердца увеличивается от 75 до 97%.

Число осложнений возрастало с 5 (у 2 из 36 больных) до 27% (у 9 из 33 больных), при последующем увеличении ширины облучаемой мишени на 6 см, т. е. до 16 см, число осложнений достигло 33% (у 6 из 18 больных). Необходимо также отметить, что у 13 из 17 больных с постлучевым перикардитом лучевому воздействию подвергался весь объем сердца и у остальных 4 больных он составил 85—90%.

Нами были проанализированы частота и тяжесть течения перикардита у больных, получавших химиолучевое лечение, в зависимости от числа курсов полихимиотерапии. В группе больных, которым проводили только лучевую терапию, перикардит развился в 8,6% наблюдений, при комбинированном лечении с включением 6 курсов полихимиотерапии — у 13,2%, а при включении 9—12 курсов — у 20% больных.

Из 59 больных, которым проводили только лучевую терапию или в сочетании с небольшим (не более 4) числом курсов химиотерапии, тяжелая форма перикардита была выявлена только у 1 (1,7%) больного. В то же время из 68 пациентов, которым после облучения лимфоузлов средостения проводили 6—12 курсов, у 7 человек (10,3%) развился тяжелый перикардит, причем у 3 (4,4%) из них — с явлениями тампонады сердца. Анализ показал, что у последних больных суммарная доза 45 иГр (75 ед. ВДФ) сочеталась со значительным числом курсов полихимиотерапии (6 и более).

Таким образом, при интенсивном химиолучевом лечении цитостатики могут потенцировать действие ионизирующего излучения. При этом увеличиваются частота и степень выраженности постлучевого поражения околосердечной сумки.

При облучении лимфоузлов средостения в зону радиационного воздействия, помимо околосердечной сумки, попадает и сердце. Кардиальные осложнения диагностированы у 16 (14%) из 110 больных ЛГМ. Так, у 3 больных после комбинированного противоопухолевого лечения имело место нарушение ритма сердца (предсердные и желудочковые экстрасистолы), у 2 больных — нарушение проводимости (предсердно-желудочковая блокада I степени, преходящая полная блокада правой ножки пучка Гиса), у 2 больных на ЭКГ возникли мелкоочаговые дистрофические изменения миокарда. У 5 больных, имевших ранее заболевания сердца, появились клинические признаки сердечной недостаточности IIА стадии; у 4 больных появился систолический шум, который, по данным ЭхоКГ и ФКГ, был расценен как результат пролабирования нижней створки митрального клапана в систолу.

У подавляющего большинства больных величина ФВ существенно не менялась. Лишь у 3 из 5 пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности было выявлено снижение сократительной функции миокарда (ФВ 53, 53, 55%) по сравнению с исходными значениями (ФВ 64, 66, 69%). Этим больным проводили 6 курсов ЦВПП и 3 курса АБВП; СОД составляла соответственно 40, 40 и 45 иГр. Данный показатель гемодинамики был снижен на протяжении 4—5 нед.

Проанализирована зависимость кардиальных осложнений от различных параметров облучения. Только у 2 из 16 больных с кардиальными осложнениями СОД была в пределах 41 ± 5 иГр (67 ± 8 ед. ВДФ), в остальных случаях СОД колебалась от 36 до 45 иГр (59—75 ед. ВДФ). В зону радиационного воздействия у 6 больных попадало от 70 до 80% объема сердца, у 10 больных — от 85 до 100%. Кроме того, можно было отметить, что с увели-

The latter group of the patients received radiation at 45 iGy (75 u TDF) in combination with a considerable number of polychemotherapy cycles (6 and more). Thus, cytostatics appear to potentiate ionizing radiation effect during intensive chemoradiotherapy which leads to increased frequency and severity of postradiation pericardium damage. Heart is also exposed to radiation delivered to mediastinal lymph nodes. Cardiac complications were detected in 16 (14%) of 110 patients with HL. Combined antitumor treatment resulted in arrhythmia (auricular and ventricular extrasystoles) in 3, conductivity disturbance (stage 1 junctional blockade, transient complete blockade of His' bundle front pedicle) in 2, and small foci of dystrophic myocardial changes by ECG in 2 cases. Five patients with a history of heart disease developed clinical symptoms of stage II A heart failure; 4 patients had systolic noise recognized by EchoCG and PCG as a result of prolabilation of the mitral valve lower cusp in systole.

In most cases EF did not change considerably. Only 3 of 5 patients with clinical heart failure presented decreased myocardial contractility (EF 53, 53, 55%) as compared to baseline values (EF 64, 66, 69%). These patients had received 6 cycles of CVPP and 3 cycles of ABVP, the TTD being 40, 40 and 45 iGy, respectively. This hemodynamic parameter was decreased during 4—5 weeks. The analysis of cardiac complications with respect to various radiation parameters revealed the following. Only in 2 of the 16 patients with cardiac complications TTD was within 41 ± 5 iGy (67 ± 8 u TDF), in the rest of the cases TTD was ranging from 36 to 45 iGy (59—75 u TDF). The heart volume exposed to radiation was 70—80% in 6 and 85—100% in 10 patients. The rate of complications was increasing with the number of polychemotherapeutic cycles. The rate of cardiac complications was 6% after radiotherapy alone to reach 21% in patients receiving radiotherapy in combination with 9—12 cycles of polychemotherapy. Thus, antitumor treatment should be performed with due account of both dose of ionizing radiation and cumulative dose of polychemotherapy which at high levels may increase frequency and severity of cardiac and pericardial complications.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бардычев М. С., Цыб А. Ф. // Местные лучевые повреждения. — М., 1985. — С. 182—188.
2. Байсолов Г. Д., Шишкин И. П., Шатиро И. Б. // Мед. радиол. — 1983. — Т. 28. — С. 27—31.
3. Гершанович М. Л. // Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982.
4. Переводчикова Н. И., Искра Л. П., Аверинова С. Г. и др. // Побочное действие лекарственных средств. — М., 1976.
5. Холин В. В. // Мед. радиол. — 1984. — № 9. — С. 66—74.
6. Шишкин И. П., Метиева Н. А., Барабанова А. В. // Там же. — С. 46—50.
7. Шхвацбая Л. В., Алиев Б. М., Чебан О. И. и др. // Кардиология. — 1986. — № 12. — С. 28—32.
8. Applefeld M. M. // Cancer Treat. Rep. — 1982. — Vol. 66. — P. 1003—1013.
9. Byhard R., Braco K. // Cancer (Philad.). — 1975. — Vol. 35. — P. 795—802.
10. Cohn K. E., Stewart J. R., Fajardo L. F., Hancock E. // Medicin. — 1967. — Vol. 46. — P. 281—298.

чением числа курсов полихимиотерапии возрастало число осложнений. При использовании только лучевого лечения кардиальные осложнения составляли всего 6%, а при комбинации его с 9—12 курсами полихимиотерапии этот показатель увеличился до 21%.

Таким образом, при проведении противоопухолевого лечения у больных ЛГМ необходимо учитывать как дозу ионизирующего излучения, так и кумулятивные дозы полихимиотерапии, которые при увеличенных значениях могут потенцировать осложнения со стороны сердца и перикарда.

11. Dollinger M. R., Lacin D. M., Foye L. V. // J. A. M. A. — 1966. — Vol. 195, № 4. — P. 316—319.
12. Gams R. A. // Seminars Oncol. — 1988. — Jun. 7(2). — P. 184—186.
13. Romanelli R. // Tumori. — 1981. — Vol. 67(4). — P. 361—365.
14. Selvin A. P. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 152—154.
15. Stewart J. R., Fajardo L. E., Cohn R. E. // Radiology. — 1968. — Vol. 91. — P. 814—817.

Поступила 27.08.92 / Submitted 27.08.92

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616-006-009.7-08

B. V. Брюзгин, Е. В. Артемова, В. Е. Немчинов

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НЕНАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

НИИ клинической онкологии

Хронический болевой синдром у онкологических больных в терминальной стадии их заболевания является наиболее тягостным страданием [1]. Результаты многочисленных исследований, опубликованные зарубежными авторами, свидетельствуют, что 50—80% больных при назначаемом им противоболевом лечении не получали достаточного облегчения своих страданий [2—8]. С другой стороны, многим больным врачи назначают сразу наркотические анальгетики, не применив вначале обычные ненаркотические обезболивающие препараты. Это вызвано тем, что далеко не все специалисты осведомлены о принципе трехступенчатого подхода в лечении болевого синдрома у онкологических больных. Согласно принципу трехступенчатой схемы лечения боли, как правило, следует начинать с ненаркотических анальгетиков, затем при усилении болевого синдрома переходить к слабым опиатам и только в случае их неэффективности использовать сильные опиаты. Одновременно рекомендуется не пренебрегать возможностью назначить вспомогательные лекарственные препараты (неспецифические противовоспалительные средства, антиспастические и психотропные препараты, кортикоиды и др.). Более подробно этот принцип описан в руководстве ВОЗ «Обезболивание при раке», которое практически должно стать настольной книгой каждого онколога [9].

В данной работе мы использовали ненаркотические анальгетики у онкологических больных, получавших ранее в связи с имеющимся болевым синдромом различные обезболивающие препараты как ненаркотические, так и наркотические. Однако лечение проводилось бессистемно, т. е. «по требованию» больного, а не «по схеме». Всего в исследование было включено 54 больных, находящихся в IV стадии заболевания с различной локализацией первичного опухолевого очага (табл. 1).

В большинстве случаев (35 из 54) боль носила соматический характер и была обусловлена первичным или метастатическим поражением костей, в 6 случаях боль была висцеральной, т. е. с метастатическим поражением

V.V.Bryuzgin, E.V.Artemova, V.E.Nemchinov

TREATMENT FOR CHRONIC CANCER PAIN SYNDROME WITH NON-NARCOTIC ANALGESICS

Research Institute of Clinical Oncology

The chronic pain syndrome in terminal cancer patients is the greatest suffering [1]. Most foreign reports state that 50-80% of the patients do not receive sufficient relief from analgesics they are given [2—8]. On the other hand many patients are given narcotic analgesics from the very start without preliminary treatment with usual non-narcotic drugs. This is due to the fact that many doctors are not aware of the three-stage approach to cancer pain relief. According to this approach pain therapy should be started with non-narcotic analgesics, then it is continued with weak opiates as the pain increases and only after these drugs are found ineffective administration of strong opiates may be reasonable. It is also recommended to use auxiliary medication with non-specific antiinflammatory, antispasmodic and psychotropic drugs, corticosteroids etc. This approach is described in detail in the WHO manual on cancer pain relief that must become a handbook of every oncologist [9].

In our investigation we used non-narcotic analgesics to relieve pain in cancer patients previously treated with various drugs for pain, both narcotic and non-narcotic. But the treatment was asystemic, i.e. by patient's requirement rather than by schedule. The investigation was performed in a total of 54 stage IV disease patients with various primary lesion sites. These data are presented in table 1.

In most cases the pain was somatic and mainly caused by primary or metastatic bone lesions, in 6 cases the pain was visceral, i.e. due to visceral metastasis, and in the rest 13 cases the pain was neuropathic.

Pain intensity was assessed according to 10-point visual analog scale (VAS). In 23 cases it was scored 5—6, in the rest 31 cases 7—9.

Of the patients included in the investigation 29 received narcotic analgesics previously at 1 to 6 injections daily (promedol, omnopon), this treatment was discontinued and the patients further received the drugs mentioned below.

The purpose of this investigation was to evaluate treatment for pain, advised by the regional physician or on-