

Учитывая достаточно высокую чувствительность (82%) тест-системы СА-125 в диагностике эпителиальных опухолей яичников, что совпадает с данными других исследователей [6], и большой процент ложноположительных результатов (до 28) у больных с доброкачественными опухолями яичников, сопровождавшихся реактивными асцитами (муцинозные опухоли, при синдроме Мейгса) [8], нами предложено сочетанное определение маркеров.

Сочетанное определение концентраций АМГФ и СА-125 в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с новообразованиями яичников позволило получить точность в диагностике эпителиальных опухолей — 87,3%, а специфичность составила 93,1%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л. В., Фанченко Н. Д., Алексеева М. Л. // Диагностическая значимость определений онкомаркеров — СА-125, СА-12-9 и РЭФ в гинекологии: Метод. рекомендации. — М., 1994.

2. Жордания К. И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — С. 30.
3. Никогосян С. О. Серозная цистаденокарцинома яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
4. Петрунин Д. Д., Козляева Г. Ф., Меснянкина Н. В. // Акуш. и гин. — 1980. — № 3. — С. 22—23.
5. Стрелков Р. Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и клинических данных. — М., 1986.
6. Тюляндин С. А. // Рак яичников. — М., 1996. — С. 8—12.
7. Bast R. Y., Feency M., Lasarus H. et al. // J. clin. Invest. — 1981. — N 68. — P. 1331—1337.
8. Molna R., Filella X., Bruix J. et al. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 3, N 8. — P. 1379—1383.

Поступила 30.11.99 / Submitted 30.11.99

© Коллектив авторов, 2000
УДК 615.277.3.099.616.8

И. Н. Шакирова, Н. С. Бесова, М. Б. Стенина

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ПАКЛИТАКСЕЛА С ДОКСОРУБИЦИНОМ ИЛИ ЦИСПЛАТИНОМ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Ранее нами были представлены данные литературы о нейротоксичности паклитаксела у больных солидными злокачественными опухолями [1]. В этой работе отражены результаты клинического изучения периферической нейротоксичности комбинаций паклитаксела с доксорубицином или цисплатином. Работу проводили в 1997—1999 гг. в рамках клинических исследований новых противоопухолевых цитостатиков в отделениях госпитальной терапии и функциональной диагностики (руководитель — проф. В. Л. Касиль), клинической фармакологии (руководитель — проф. А. М. Гарин) и химиотерапии (руководитель — проф. В. А. Горбунова) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Комбинация паклитаксела с цисплатином представляет особый интерес ввиду присущей обоим препаратам периферической нейротоксичности.

Материалы и методы. Оценена периферическая нейротоксичность 463 курсов химиотерапии у 58 больных (7 мужчин и 51 женщина) и прослежена динамика этой токсичности в течение года после окончания лечения. В 1-ю группу вошли 22 больных раком молочной железы, которым паклитаксел (Paclitaxel или Taxol) вводили внутривенно в дозе 175 мг/м² в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²) 1 раз в 3 нед, всего 6 курсов, во 2-ю группу — 11 аналогичных больных, получивших терапию по такой же схеме, но доза паклитаксела была выше — 220 мг/м² в течение 8 курсов; 3-ю группу составили 25 больных (16 раком яичников, 6 меланомой, 3 неметастатическим раком легкого), которым паклитаксел вводили внутривенно в дозе 175 мг/м² в комбинации с цисплатином (80 мг/м²) 1 раз в 3 нед, всего 6 курсов. Всех пациентов обследовали до начала цитостатической терапии, каждые 2 курса во время лечения и каждые 3 мес в период динамического наблюдения (в течение года) или до момента прогрессирования заболевания и назначения другой химиотерапии.

I.N.Shakirova, N.S.Besova, M.B.Stenina

PERIPHERAL NEUROTOXICITY OF PACLITAXEL COMBINATIONS WITH DOXORUBICIN AND CISPLATIN

N.N.Blokhin Memorial CRC RAMS

We reviewed previously the published data on paclitaxel neurotoxicity in patients with solid cancer [1]. This paper summarizes results of clinical study of peripheral neurotoxicity of paclitaxel combinations with doxorubicin and cisplatin. The study was carried out during 1997–1999 within a general clinical trial of new antitumor cytostatics at departments for hospital therapy and functional diagnosis (Head Professor V.L.Kassil), clinical pharmacology (Head Professor A.M.Garin) and chemotherapy (Head Professor V.A.Gorbunova), the N.N.Blokhin Memorial CRC RAMS. Paclitaxel combination with cisplatin is of special interest since both drugs are known to induce peripheral neurotoxicity.

Materials and Methods. Peripheral neurotoxicity was evaluated and followed-up for 1 year after treatment cessation in 58 patients (7 males, 51 females) receiving a total of 463 chemotherapy cycles. The patients were stratified into 3 groups. Group 1 consisted of 22 patients with breast cancer receiving paclitaxel (taxol) intravenously at 175 mg/m² in combination with doxorubicin (50 mg/m²) once, 3 weekly, to a total of 6 cycles. Group 2 consisted of 11 similar cases who received chemotherapy by the same schedule but with a paclitaxel dose 220 mg/m² in 8 cycles. Group 3 was composed of 25 patients (16 ovarian cancers, 6 melanomas, 3 non-small cell lung cancer) who received paclitaxel intravenously at 175 mg/m² in combination with cisplatin (80 mg/m²) once 3-weekly, 6 cycles. All the patients underwent examination before cytostatic therapy, after every 2 chemotherapy cycles and every 3 months of follow-up (1 year) or till disease progression and administration of other chemotherapy.

Peripheral neurotoxicity was evaluated by CTC-NCIC (Clinical Trial Center - National Cancer Institute, Canada) [2].

The examination consisted of analysis of patients' histories and complaints and clinical neurological examination. The interview included special questions concerning

Периферическую нейротоксичность оценивали по критериям CTC—NCIC (Clinical Trial Centre — National Cancer Institute Canada) [2].

Обследование включало анализ анамнестических данных, жалоб пациентов и клинический осмотр больных невропатологом. При опросе целенаправленно выявляли наличие или отсутствие парестезий, онемения, слабости, нарушений походки, мышечных судорог и болей, в частности крампи (непроизвольных болезненных мышечных сокращений, как правило, захватывающих мышцы нижних конечностей, особенно икроножные). Пациенты оценивали тяжесть сенсорных расстройств по 4-балльной шкале (0 — нет, 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные), по характеру выделяли преходящие и постоянные нарушения, отмечали их динамику. При объективном осмотре выявляли наличие парезов, объективных расстройств чувствительности, оценивали сухожильные рефлексы. Согласно критериям CTC—NCIC, при определении степени тяжести нейротоксичности учитывали только выпадение сухожильных рефлексов, выявленное в динамике. Больные, имевшие при осмотре до начала лечения синдром полинейропатии (ПНП), были включены в исследование только в случае ухудшения симптоматики вследствие химиотерапии. Таких пациентов было двое, одна страдала диабетической ПНП, другой — токсической сенсорной ПНП I степени, обусловленной проведенной ранее полихимиотерапией (ПХТ).

Анализ факторов риска развития периферической нейротоксичности до начала цитостатической терапии выявил достоверно большую частоту ПХТ в анамнезе у больных 2-й группы и острой нейропатии у больных 3-й группы. В остальных группах были практически идентичны.

Статистическую обработку данных проводили по стандартному пакету STATISTICA с использованием программ корреляционного и кластерного анализа. Достоверность различий в группах рассчитывали по критерию Фишера с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона.

Результаты и обсуждение. Как и ожидалось, ведущим проявлением периферической нейротоксичности во всех группах была ПНП различной степени тяжести. Лишь у одной пациентки 1-й группы после 2—4 курсов отмечено обострение корешкового синдрома, который было трудно объяснить другими причинами, кроме токсического влияния химиотерапии. Расчет частоты возникновения синдрома ПНП в зависимости от курса химиотерапии (и соответственно кумулятивной дозы) проводили по непараметрическому методу Каплана — Майера. Наибольшая частота появления синдрома во всех группах отмечена после 2 курсов (45—72%), реже — после 4 курсов (33—45%) и наименьшая — после 6 (10—11%), в более поздние сроки нейротоксичность не развивалась.

Кластерный анализ периферических синдромов независимо от их причины позволил выделить 3—4 кластера, включающих форму ПНП и синдромы, обусловленные основным заболеванием и проявлениями остеохондроза позвоночника. Так как два последних в каждой из групп встречались не более чем у 1—2 человек, то на рис. 1, а—с мы приводим частоту и динамику только ПНП. В зависимости от доминирования клинического дефекта ПНП классифицирована как сенсорная, моторная и сенсомоторная. Учитывая характеристику нейротоксичности I степени, мы выделили рефлекторную ПНП, характеризующуюся только выпадением сухожильных рефлексов, выявленным в динамике, при отсутствии каких-либо клинических проявлений. Как видно на рис. 1, а—с, во всех группах, несомненно, преобладала сенсорная ПНП. У больных 1-й и 2-й групп она достигала пика при максимальной кумулятивной дозе цитостатиков и у большинства регрессировала в первые 3 мес динамического наблюдения. У пациентов 3-й группы максимум сенсорных нарушений отсрочен и отмечен через 3 мес после окончания химиотерапии, регресс симптоматики происходил значительно медленнее, преимущественно в течение 9—12 мес динамического наблюдения. В 12—36% случаев в различные сроки отмечены преходящие нарушения чувствительности, их частота в группах достоверно не различалась. Субъективная оценка сенсорных расстройств в ряде случаев превышала объективную (2% при нейротоксичности I степени и 8% — при II степени). Сенсомоторная ПНП (легкие парезы в сочетании с умеренными

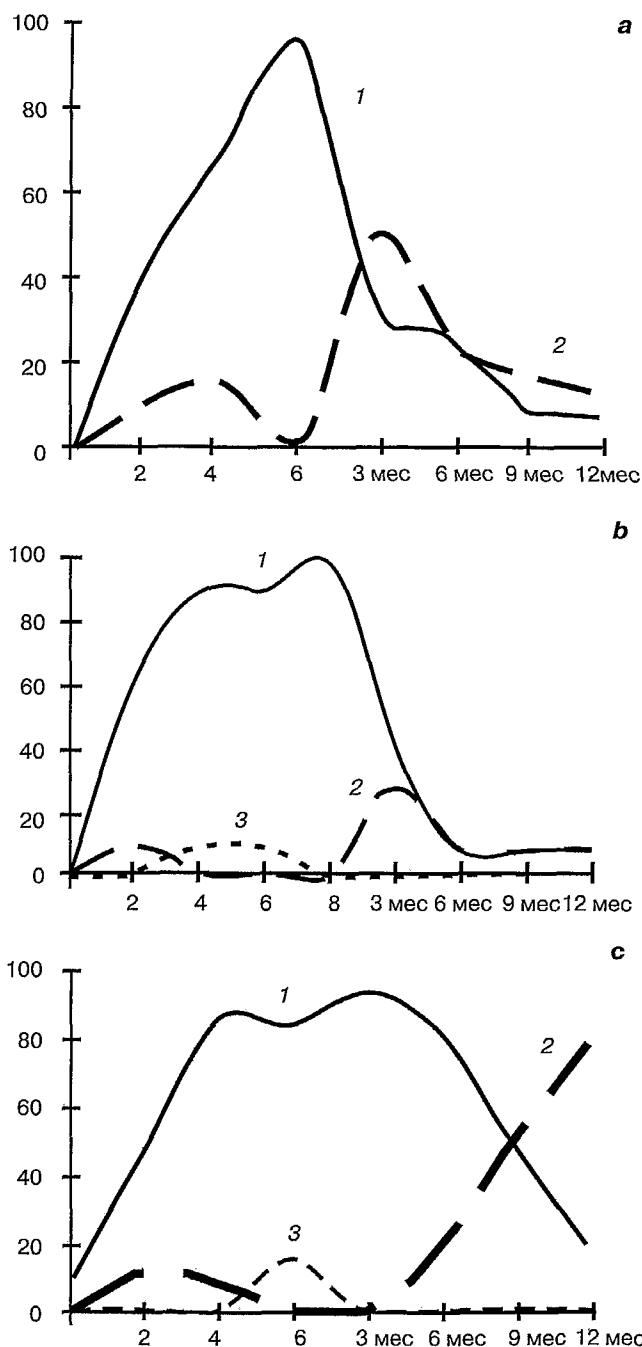


Рис. 1. Динамика ПНП у больных 1-й группы (а), 2-й группы (б) и 3-й (с). 1 — сенсорная ПНП, 2 — рефлекторная, 3 — сенсомоторная. По осям абсцисс — курс и срок динамического наблюдения; по осям ординат (здесь и на рис. 2) — частота, %.

Fig. 1. PNP changes in group 1 (a), 2 (b) and 3 (c). 1, sensory PNP; 2, reflex PNP; 3, sensorimotor PNP. Numbers on the x axis are cycles and time of follow-up; numbers on the y axis (here and in fig.2) are percentages of frequency.

paresthesia, numbness, weakness, gait changes, muscle convulsions and pain, in particular, cramps (painful spasms, mainly of lower limb (gastrocnemius) muscles). Patients were asked to evaluate severity of their sensory lesions by a 4-score scale (0 — no, 1 — mild, 2 — moderate and 3 — marked) and to specify transitory or persistent lesions and their changes. Paresis, sensitivity disorders and tendon reflexes were recorded at objective examination. According to the CTC—NCIC criteria only changes in tendon reflexes as detected on therapy or during follow-up were recorded. Patients with polyneuropathy (PNP) syndrome at baseline were entered into this study only if their symptoms deteriorated as a result of chemotherapy. There were 2 such patients: 1 with diabetic PNP and the other with grade I toxic sensory PNP due to previous polychemotherapy (PCT).

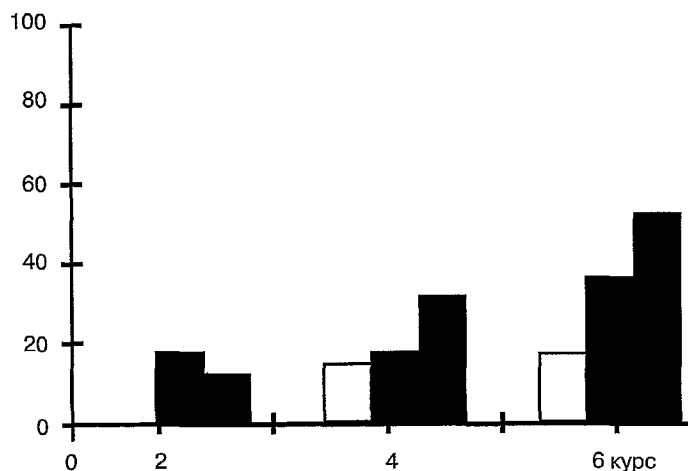


Рис. 2. Частота ПНП II степени во время химиотерапии. Светлые столбики — 1-я группа больных, заштрихованные — 2-я группа, темные — 3-я группа.

Fig. 2. Frequency of PNP grade II during chemotherapy.

Light bars are for group 1, shaded bars are for group 2 and dark bars are for group 3.

расстройствами чувствительности) зарегистрирована у 1 больной 2-й группы после 4–6 курсов химиотерапии и у 3 пациентов 3-й группы после 6 курсов. Моторной ПНП не отмечено ни у кого.

После регресса сенсорных нарушений во всех группах на первый план выступила так называемая рефлекторная ПНП. Рефлексы были наиболее сохранены у пациентов 1-й группы, особенно в период динамического наблюдения. У пациентов 1-й и 2-й групп достоверно чаще выпадали только ахилловы рефлексы, у больных 3-й группы — и коленные, и ахилловы. Во всех группах, как правило, в первую очередь страдали ахилловы рефлексы, в последнюю — рефлексы с рук, выпадение всех рефлексов впервые отмечалось только после 6 курсов. Изолированного выпадения рефлексов с рук не было. Восстановление сухожильных рефлексов в период динамического наблюдения происходило в порядке, обратном выпадению. Наилучшее восстановление отмечено у больных 1-й группы. Ни у одного из них не было зафиксировано выпадения всех рефлексов уже через 6 мес после окончания химиотерапии, во 2-й и 3-й группах — только через год.

Во всех группах выявлена значимая корреляция между степенью тяжести ПНП и кумулятивной дозой препаратов ($p < 0,05$). Достоверно чаще регистрировали нейротоксичность I степени (42–82%). Токсичность II степени, в большей мере ухудшающая качество жизни больных, зарегистрирована у 12,5–52%. Как видно на рис. 2, наибольшая ее частота и продолжительность отмечены у пациентов 3-й группы. Сравнивая 1-ю и 3-ю группы, в которых больные получили аналогичные дозы паклитаксела, следует отметить потенцирующий эффект цисплатина. В 3-й группе нейротоксичность II степени после 6 курсов регистрировали достоверно чаще (см. рис. 2), а в период динамического наблюдения — на 3 мес дольше. В связи с нейротоксичностью II степени (сенсомоторная форма), сочетающейся с гематологической токсичностью, редукция дозы паклитаксела (до 175 мг/м²) была проведена только у 1 больной 2-й группы после 6 курсов.

Крампи отмечены преимущественно после 4–6 курсов лечения, их частота в группах достоверно не различалась.

Таким образом, основным проявлением нейротоксичности комбинаций паклитаксела (175–220 мг/м²) с доксорубицином

Baseline analysis of risk factors of peripheral neurotoxicity discovered a significantly increased frequency of history of previous PCT in group 2 and acute neuropathy in group 3. In other respects the groups were practically identical.

Statistical analysis of data was performed using a Statistica standard correlation and cluster analysis software packet. Significance of differences was assessed by Fisher test for non-parametric data involving Poisson distribution.

Results and Discussion. As expected PNP of various severity was principal type of peripheral neurotoxicity. Only 1 patient from group 1 presented with aggravation of radicular syndrome after 2–4 cycles which could hardly be accounted for by reasons other than chemotherapy toxicity. Calculation of PNP frequency with respect to chemotherapy cycles (and respective cumulative doses) was made by non-parametric Kaplan-Maier method. The PNP frequency in all groups was the highest after 2 cycles (45–72%) to reduce after 4 cycles (33–45%) and fall to the lowest level after 6 cycles (10–11%), no neurotoxicity was detected at later terms.

Cluster analysis of peripheral syndromes irrespective of their causes specified 3–4 clusters including PNP type and syndromes due to principal disease and spine osteochondrosis. Since the last two signs were detected in 1 or 2 patients only, we demonstrate in fig. 1, *a–c*, only changes in PNP. The PNP was classified as sensory, motor and sensorimotor depending upon predominant clinical defect. Besides, we specified a PNP type with disappearance of tendon reflexes only and no clinical signs. As seen in figure 1 sensory PNP was predominant in all groups. In groups 1 and 2 it reached peak at a maximal cytostatics dose to regress during the first 3 months of follow-up in most cases. In group 3 peak sensory disorders were delayed and seen at 3 months after chemotherapy with a much slower amelioration of symptoms, mainly during months 9 to 12 of follow-up. Transitory sensitivity disorders were detected in 12% to 36% cases in different terms, the differences in frequencies between groups were not statistically significant. Frequency of sensory disorders as assessed subjectively was greater than that established by objective signs (2% for grade I and 8% for grade II neurotoxicity). Sensorimotor PNP (mild paresis in combination with moderate sensitivity disorders) was detected in 1 case from group 2 after 4–6 chemotherapy cycles and in 3 cases from group 3 after 6 cycles. There was no motor PNP in any group.

After regression of sensory disorders reflex PNP became predominant in all the groups. Reflexes were preserved best of all in group 1, in particular during follow-up. Patients from groups 1 and 2 presented with disappearance of only Achilles reflex at a significantly higher frequency while patients from group 3 more frequently had both knee and Achilles reflex disappearance. Achilles reflexes were the most and arm reflexes the least vulnerable in all groups, disappearance of all reflexes was reported after 6 cycles only. There were no cases with disappearance of only arm reflexes. Recovery of tendon reflexes during follow-up proceeded in reverse order. The best recovery was reported in group 1. Already at 6 months following chemotherapy cessation there were no cases with disappearance of all reflexes in this group. While for groups 2 and 3 this term was 1 year.

There was a significant correlation between PNP severity and drug cumulative dose ($p < 0,05$). Grade I neurotoxicity was detected significantly more frequently (42–82%). Grade II toxicity was seen in 12.5–52% of cases. As seen in fig. 2 grade II toxicity was encountered most frequently in group 3. Cisplatin potentiating effect can be noticed when comparing groups 1 and 3 with equal paclitaxel doses. In group 3 neurotoxicity grade II was detected significantly more frequently after 6 chemotherapy cycles (see fig. 2) and 3 months longer during

или цисплатином (80 мг/м²) является сенсорная ПНП I—II степени, возникающая преимущественно после 2—4 курсов. Единичные случаи сенсомоторной ПНП зарегистрированы после 4—6 курсов. Поскольку доксорубин не обладает нейротоксичностью, все описанные нарушения мы связываем с действием паклитаксела и цисплатина. Периферическая нейротоксичность этих препаратов зависит как от разовой, так и от кумулятивной дозы. Пик нейротоксичности при химиотерапии паклитакселем совпадает с пиком кумулятивной дозы, а при комбинации паклитаксела с цисплатином отмечен отсроченный кумулятивный эффект с пиком в первые 3 мес динамического наблюдения. Этот сдвиг, вероятно, обусловлен потенцирующим нейротоксическим эффектом цисплатина, так как в ряде случаев симптомы токсичности могут появляться или прогрессировать даже после прерывания терапии этим препаратом [3]. Кроме того, цисплатин утяжеляет и увеличивает продолжительность ПНП (II степень встречается достоверно чаще, регресс симптомов удлиняется более чем на полгода).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шакирова И. Н., Стенина М. Б., Бесова Н. С. // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1999. — № 3. — С. 45—50.
2. A Practical Guide to EORTC Studies. — Brussels, 1996. — С. 142.
3. Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 4-th Ed. / Eds V. DeVita, S. Hellman, S. J. B. Rosenberg. — Philadelphia, 1993.

Коллектив авторов, 2000
УДК 616-006.04-085.277.3-074-053.2

Н. В. Любимова, Ж. Х. Кумыкова, Л. А. Дурнов, Н. Е. Кушлинский

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ В ОЦЕНКЕ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

НИИ клинической онкологии,
НИИ детской онкологии и гематологии

Химиотерапия в настоящее время считается одним из важнейших методов лечения злокачественных новообразований у детей.

Серьезным осложнением современных схем интенсивной химиотерапии, включающих препараты платины, ифосфамид и другие цитостатики, является нефротоксичность.

Используемые обычно для диагностики токсического поражения почек биохимические показатели, к которым прежде всего относятся азотсодержащие соединения сыворотки крови (мочевина и креатинин), недостаточно информативны. В последнее время с целью диагностики поражения почек, обусловленного токсическим воздействием противоопухолевых химиопрепаратов, антибактериальных и других лекарственных средств, широкое распространение получило исследование ферментов мочи [1, 2, 6, 8, 10]. Биохимический анализ мочи в целях раннего выявления нефротоксичности противоопухолевой химиотерапии

follow-up. Neurotoxicity grade II (sensorimotor) in combination with hematological toxicity required paclitaxel dose reduction (up to 175 mg/m²) only in 1 patient from group 2 after 6 cycles.

Cramps were reported mainly after 4–6 treatment cycles, the differences in their frequencies between groups being not statistically significant.

In conclusion, sensory PNP grade I–II occurring mainly after 2–4 chemotherapy cycles is main neurotoxicity of paclitaxel (175–220 mg/m²) therapy in combination with doxorubicin or cisplatin (80 mg/m²). Very few cases of sensorimotor PNP were recorded after 4–6 cycles. Since doxorubicin is not neurotoxic all neurotoxicity observed in this study was related to paclitaxel and cisplatin. Peripheral neurotoxicity of these drugs depends upon both single and cumulative dosage. Neurotoxicity peak on paclitaxel chemotherapy coincided with cumulative dose peak while paclitaxel plus cisplatin therapy demonstrated delayed maximal cumulative effect and toxicity peak which were seen during the first 3 follow-up months.

This shift might be due to cisplatin neurotoxicity potentiation because some toxicity symptoms could appear or rise even after withdrawal of this drug [3]. Besides, cisplatin aggravates and increases duration of PNP (grade II was encountered significantly more frequently and symptom regression was observed at more than half year later).

Поступила 22.06.2000 / Submitted 22.06.2000

N.V.Liubimova, Zh.Kh.Kumykova, L.A.Durnov, N.E.Kushlinsky

SERUM AND URINARY BIOCHEMICAL TESTS IN EVALUATION OF NEPHROTOXICITY OF ANTITUMOR CHEMOTHERAPY IN CHILDREN

Institute of Clinical Oncology,
Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Chemotherapy is a principal treatment modality in children with cancer. Nephrotoxicity is a serious complication of high-dose chemotherapy with platinum complexes, ifosfamide and other cytostatics.

Biochemical tests used in the diagnosis of renal toxicity including measurement of nitrogen-containing serum compounds (urea and creatinine) are low informative. Urinary biochemistry study became widely applied over the last years to discover renal lesions resulting from toxic effects of antitumor drugs, antibiotics and other agents [1,2,6,8,10]. Urinary biochemical tests for early detection of nephrotoxicity as a result of antitumor chemotherapy are non-invasive and therefore of much importance in pediatric oncology.

The purpose of this study was to assess significance of serum and urinary biochemical tests for early detection of nephrotoxicity in children receiving antitumor chemotherapy.