

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2002
УДК 615.277.3.065:616-08-06

Л. И. Лебедева, Е. И. Кузнецова, А. О. Войнаревич

ПРОЯВЛЕНИЯ ОТОТОКСИЧНОСТИ, ИЗМЕНЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время в лечении онкологических больных большое значение уделяется химиотерапии. Благодаря лекарственным методам лечения, онкологи получили возможность оказывать помощь больным с диссеминированными формами злокачественных опухолей, добиваясь при некоторых из них стойкой ремиссии или даже излечения.

Одним из широко и успешно применяемых цитостатиков в последнее десятилетие является цисплатин. Его синергизм с другими химиопрепаратами, в частности с циклофосфаном, расширил возможности химиотерапии при лечении злокачественных опухолей яичников [4, 11].

Достижение максимального эффекта химиотерапии решается за счет интенсификации и системных курсов, что в свою очередь вызывает ряд нежелательных, а зачастую тяжелых побочных эффектов, знать об отдаленных последствиях которых крайне важно. Одним из часто возникающих осложнений при цитостатическом лечении цисплатином является нейротоксичность. Изучение прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер [5, 7, 9] показало, что дозы препарата, обнаруживаемые в церебральной жидкости, слишком низкие. Тем не менее частота проявления нейротоксичности как с изолированным, так и со смешанным воздействием на периферическую и центральную нервную систему достигает 50%. Одним из проявлений нейротоксичности является поражение слухового анализатора.

Хотя биохимический механизм этой токсичности до сих пор разноречив и неясен, имеется ряд гистопатологических данных о деструктивном воздействии цисплатина на структуры слухового рецептора в области основной мембраны улитки, где расположен кортиев орган, включающий внутренние и наружные волосковые клетки [6, 8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

L.I. Lebedeva, E.I. Kuznetsova, A.O. Voinarevich

OTOTOXICITY, CHANGES IN CEREBRAL BIOELECTRIC ACTIVITY AND HEMODYNAMICS IN OVARIAN CANCER PATIENTS RECEIVING CISPLATIN CHEMOTHERAPY

Institute of clinical Oncology

Chemotherapy plays an important role in the treatment of cancer treatment. Chemotherapy may result in stable response or cure even in some types of advanced disease.

Cisplatin is a cytostatic that was widely and effectively used over the last decade. its synergism with other drugs in particular with cyclophosphamide increased capacity of polychemotherapy in the treatment of ovarian cancer [4,11].

Maximal chemotherapy effect is achieved by dose intensification and cycling which leads to serious or in some cases severe adverse events. Study of late toxicity is very important for successful treatment. Neurotoxicity is a common cisplatin toxicity. Study of the drug overcoming the blood-brain barrier [5,7,9] demonstrated too low concentrations in cerebral fluid. However, rate of neurotoxicity with both isolated and mixed effects on peripheral and central nervous systems reaches 50%. hearing impairment is one of neurotoxicity manifestations.

Although biochemical mechanism of this impairment is unclear there is histopathological evidence of cisplatin effects on ear receptor structures in the area of the cochlear main membrane in which spiral organ with internal and external auditory receptor cells is located [6,8].

The first report of severe hearing impairment in a patient receiving cisplatin at 4 mg/kg was published in 1971. After that several studies were performed to demonstrate that the ototoxicity was dose-dependent. However, the data on the ototoxicity frequency, reversibility and dynamics in foreign literature (cisplatin ototoxicity was not studied in Russia) are equivocal. There are few reports of cisplatin ototoxicity in combination with other toxicities. There were no reports of complex study of cisplatin ototoxicity and brain bioelectric activity, functional status of cerebral vessels in patients receiving cisplatin chemotherapy.

Впервые сообщения о резком снижении слуха у пациента, получавшего цисплатин в дозе 4 мг/кг, появились в 1971 г. В дальнейшем был проведен ряд исследований, которые показали, что ототоксичность является дозозависимой. Однако в зарубежной литературе (в России ототоксичность цисплатина у больных не исследовали) разноречивы сведения о частоте возникновения ототоксичности, ее обратимости и динамике. Имеются единичные исследования ототоксичности в сочетании с другими видами токсичности цисплатина. В доступной нам литературе нет сообщений о комплексном изучении проявлений ототоксичности и показателей биоэлектрической активности головного мозга, функционального состояния мозговых сосудов при химиотерапии цисплатином.

Целью нашего исследования являлось определение частоты, времени и тяжести возникновения ототоксичности в зависимости от индивидуальной и кумулятивной дозы цисплатина. Также мы поставили задачи: сопоставить проявления ототоксичности с изменениями электроэнцефалографии (ЭЭГ) и церебральной гемодинамики, проследить отдаленные последствия возникшей нейропатии слухового анализатора и ее обратимость.

Материал и методы. Обследовали 14 больных раком яичников IIIb стадии в возрасте от 25 до 66 лет (средний возраст $48,4 \pm 2,6$ года), ранее оперированных, получавших лечение в отделениях химиотерапии и клинической фармакологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Все они получали цисплатин в комбинации с циклофосфаном. Цисплатин вводили каждые 3 нед в разовой дозе 100 мг/м^2 внутривенно 30–40 мин по отработанной стандартной методике. Циклофосфан, который, как известно, не является ототоксичным препаратом, вводили по 1,0 г внутривенно капельно в 1-й день лечения.

До начала химиотерапии тщательно проводили сбор анамнестических данных. Особое внимание обращали на возраст, профессию больного, жалобы, связанные с нарушением слуха, условия работы, наличие шума, вибрации, колебаний давления, сопутствующие соматические болезни.

Все больные были осмотрены врачом-отоларингологом, который проводил отоскопию и тональную пороговую аудиометрию. Исследования проводили в специальном помещении на аудиометре MA-31 фирмы «Pracitronic» (Германия) по стандартной методике. Порог слухового восприятия определяли для воздушной и костной проводимости, отдельно для каждого уха в диапазоне частот 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 кГц. Тяжесть ототоксичности оценивали по шкале NCI Version 2,0.

Одновременно для объективного исследования функционального состояния ЦНС больным проводили ЭЭГ и реоэнцефалографию (РЭГ). ЭЭГ регистрировали на 17-канальном электроэнцефалографе «Nihon Kohden» (Япония) по международной схеме наложения электродов «10–20» с использованием монополярных и биполярных отведений с индифферентным электродом на мочке уха. В качестве функциональных нагрузок применяли ритмическую фотостимуляцию и гипервентиляцию. Оценку ЭЭГ проводили визуально по классификации Е. А. Жирмунской [2]. РЭГ-исследования осуществляли на аппарате 4РГ-2М во фронтально-мастоидальных отведениях [3]. Запись проводили до начала лечения и после каждого курса химиотерапии на протяжении 6 курсов.

Неврологический контроль за состоянием больных осуществлял невропатолог до начала лечения и неоднократно в процессе химиотерапии. Для определения степени неврологического состояния использовали клиническую классификацию А. О. Войнарович [1].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере по программе «Ministat».

Результаты и обсуждение. Всего проанализировано 43 аудиogramмы. Средняя кумулятивная доза цисплатина составила $514,2 (100–800) \text{ мг/м}^2$. Время динамического наблюдения составило 5,8 мес [1–10].

На шум в ушах до химиотерапии жаловалась одна больная. Исходное снижение слуха зафиксировали у 7 (50%) больных.

The purpose of this study was to determine frequency, time of onset and severity of cisplatin ototoxicity with respect to individual and cumulative doses. We also attempted a complex study of ototoxicity with changes in EEG and cerebral hemodynamics as well as follow-up outcomes and reversibility of the ear neuropathy.

Materials and Methods. The study was performed in 14 patients with stage IIIb ovarian cancer aged 25 to 66 years (mean age 48.2 ± 2.6 years) managed at the chemotherapy and clinical pharmacology department of the N.N. Blokhin CRC after surgical treatment. All the patients received cisplatin in combination with cyclophosphamide. Cisplatin was administered every 3 weeks at a single dose 100 mg/m^2 intravenously for 30–40 min by standard schedules. Cyclophosphamide that is not ototoxic was administered at 1.0 g by intravenous drip on day 1 of treatment cycles.

Careful patient history collection was made before polychemotherapy with particular attention to age, occupation, complaints related to hearing, working conditions, exposure to noise, vibration, pressure variation, concomitant somatic diseases.

All the patients had ENT assessment including otoscopy and pure-tone audiometry. The assessment was performed in a special room using an MA-31 (Pracitronic, Germany) audiometer by standard procedure. Threshold of hearing for pure tones was measured for air and bone conduction individually for each ear in a frequency range 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 and 8.0 kHz. Ototoxicity severity was assessed by the NCI version 2.0 scale.

The patients also underwent electroencephalography (EEG) and rheoencephalography (REG) to make objective assessment of the CNS functional status. EEG was performed using a 17-channel electroencephalograph (Nihon Kohden, Japan) by the 10–20 international electrode layout with monopolar and bipolar leads and an indifferent electrode on the ear lobe. Rhythmic photostimulation and hyperventilation were used as functional load. EEG was assessed visually by E.A. Zhirmunskaya classification [2]. REG was recorded using a 4RG-2M unit in frontomastoid leads [3]. The recording was made at baseline and after every chemotherapy cycle for 6 cycles.

Neurological assessment was performed at baseline and several times on therapy. Neurological status was assessed by the A.O. Voinarevich classification [1].

Statistical analysis was performed using a Ministat program for personal computers.

Results and Discussion. A total of 43 audiograms were analyzed. Mean cumulative dose of cisplatin was $514.2 (100–800) \text{ mg/m}^2$. Time of follow-up was 5.8 months (range 1–10 months).

One patient complained of ear noise before treatment. Baseline hearing loss was detected in 7 (50%) patients including 6 with neurosensory hearing loss. One patient used a hearing aid after ineffective stapedoplasty. There was a marked bone-air break within 20–50 dB along the whole frequency range. There was a bilateral hearing break at 4.0–8.0 kHz.

Hearing decrease 15 dB or more at least in a single ear or a 10 dB unilateral or bilateral decrease from baseline at 3 or more frequencies was considered a considerable hearing loss (see the table). As seen in the table 3 patients presented with ototoxicity symptoms already after the first chemotherapy cycle. Tinnitus was continuous in 3 (21%) patients and disappeared spontaneously in 1 (7%) patient. 2 (14%) of patients with baseline hearing loss had further deterioration without other ototoxicity symptoms after two cycles of cytostatic therapy and another 2 (14%) after four cycles. Increased sound perception was bilateral in 4 and unilateral in 1 patients and involved medium and high frequencies in all the cases. Hearing loss was 10 to 25 dB from baseline. Hearing impairment was increasing with every further cycle in 1 of these patients only, the hearing loss reaching 40 dB from baseline at 4.0–8.0 kHz and varying within 10–15 dB at other frequencies at a cisplatin cumulative dose 800 mg/m^2 .

У 6 из них снижение слуха было по нейросенсорному типу. Одна больная пользовалась слуховым аппаратом после неэффективной стапедопластики. На ее исходной аудиограмме имелся выраженный костно-воздушный разрыв в пределах 20—50 децибел (дБ) по всему диапазону частот. На частоте 4,0—8,0 кГц имелся обрыв звука с обеих сторон.

Снижение слуха, зафиксированное после химиотерапии, мы считали значительным, если происходило его падение на 15 дБ и более хотя бы на одно ухо или снижение на 10 дБ от исходного значения на 3 и более частоты с одной или обеих сторон. Симптомы ототоксичности у 3 больных проявились уже после 1-го курса химиотерапии. Звон в ушах носил постоянный характер у 3 (21%) и исчез самостоятельно у 1 (7%) больной. Из числа больных с исходным снижением слуха у 2 (14%) произошло его дальнейшее ухудшение после 2-го курса цитостатической терапии, после 4-го курса еще у 2 (14%) больных без дополнительных симптомов ототоксичности. Повышение восприимчивости звука носило двусторонний характер у 4 больных, а у 1 — односторонний, у всех с вовлечением средних и высоких частот. Падение слуха составляло от 10 до 25 дБ от исходного значения. В дальнейшем только у 1 пациентки с каждым последующим курсом химиотерапии нарастала потеря слуха, и при кумулятивной дозе цисплатина 800 мг/м² снижение слуха составило 40 дБ от исходного уровня на 4,0—8,0 кГц, на остальные частоты колебание было в пределах 10—15 дБ. После 6-го курса у этой больной возникли звон и заложенность в ушах, которые имели постоянный характер. Также при кумулятивной дозе цисплатина 600 мг/м² у нее проявилась нейротоксичность в виде полинейропатии III степени и нарушилась функция почек (олигурия) с повышением содержания креатинина до 145 мкмоль/л.

У больной, страдавшей отосклерозом, после 2-го курса химиотерапии произошло дальнейшее снижение слуха как по костной, так и по воздушной проводимости почти на все частоты. Диапазон снижения составил 10—25 дБ. Всего пациентка получила 6 курсов химиотерапии, но дальнейшего снижения слуха при проведении контрольных аудиометрий не отмечено. У этой больной при ЭЭГ-исследовании до начала лечения преобладали низкоамплитудные (до 25 мкВ) колебания с преобладанием тета- и дельта-активности — иногда в виде билатеральных вспышек. После 2-го курса химиотерапии отмечали нарастание количества билатеральных вспышек волн частотой 6—7 Гц, что свидетельствовало о нарастании признаков дисфункции мезодienceфальных структур мозга. При РЭГ-исследовании выявлены значительное повышение тонуса сосудов и признаки затрудненного венозного оттока, которые нарастали уже после 1-го курса химиотерапии.

У 4 (28%) больных ототоксичность сочеталась с выраженной полинейропатией. У 2 пациенток нейротоксичность II степени проявилась после двух курсов, у 1 больной (III степень) — после 8 курсов химиотерапии. У 1 больной после 2-го курса возникла центральная нейротоксичность в виде психомоторного возбуждения и общего судорожного припадка, подтвержденная данными ЭЭГ.

Анализ ЭЭГ показал, что до начала лечения у большинства пациенток (10) были умеренные изменения с наличием

After cycle 6 the patient complained of continuous tinnitus. This patient also presented with neurotoxicity as grade 3 polyneuropathy and renal impairment (oliguria) with a creatinine rise to 145 mcmol/l.

The patient with otosclerosis at baseline had progressive hearing loss after chemotherapy cycle 2 by both bone and air conduction almost at all frequencies. The hearing decrease was 10–25 dB. This patient received a total of 6 cycles with no further hearing loss as determined at check audiometries. There was a preponderance of low-amplitude (up to 25 mcV) oscillations with dominating teta- and delta-activity, sometimes as bilateral bursts at the patient's baseline EEG. After cycle 2 there was an increase in the number of 6–7 Hz bursts which was evidence of increasing mesodiencephalic dysfunction. REG discovered a considerable increase in vascular tonus and signs of deterioration of venous blood flow already after chemotherapy cycle 1.

Otototoxicity in combination with marked polyneuropathy was detected in 4 (28%) patients. 2 patients presented with grade II neurotoxicity after 2 cycles, another patient had grade III neurotoxicity after 8 chemotherapy cycles. 1 patient presented with central neurotoxicity after cycle 2 as psychomotor agitation and general seizure which were confirmed by EEG.

Analysis of the patients' EEG demonstrated that most of them (10) had at baseline moderate changes with bilateral groups of alpha- and theta-waves of a 100 mcV amplitude which was evidence of mesodiencephalic activation. 3 patients had mild changes with inconstant interhemispheric asymmetry in the temporal area. The patients with hearing loss demonstrated preponderance of low and mid amplitude oscillations with acute waves in occipital leads on the background record. 1 patient with severe hearing loss had considerable changes with signs of stem and diencephalic dysfunction.

Thus, baseline EEG demonstrated subcortical involvement in most patients and the EEG of patients with a considerable hearing loss were characterized by suppression of cortical activity.

Most patients developed negative changes after chemotherapy as frequent beta-wave disorganization (5), decrease in alpha-wave amplitude (3) and increase in bilateral bursts of alpha- and theta-waves (7). The patients with baseline hearing loss demonstrated increasing frequent acute beta-oscillations and bilateral bursts of theta- and delta-waves, i.e. increasing cortical irritation with subcortical activation. In 1 patient hyperventilation before cycle 2 induced bilateral bursts of sharp-slow waves of a 130 mcV amplitude and developed seizures after cycle 4. EEGs of 2 patients with considerable hearing loss had signs of cortical activity depression with preponderance of theta- and delta-waves, sometimes as bilateral groups. Under functional load the patients with baseline hearing loss presented with sharp waves in temporal and parieto-occipital regions. These changes were evidence of increasing irritability of deep mesodiencephalic structures and subcortical irritation related to cisplatin effects on the CNS.

Baseline REGs of 6 patients with considerable and moderate hearing loss demonstrated internal carotid artery abnormalities as decreased pulse flow ($A=0.09\pm0.01$ Ohm), increase peripheral vascular resistance ($B/A=97.5\pm7.93\%$), poor venous flow ($BOA=35.67\pm3.3\%$). Cisplatin chemotherapy lead to increase in peripheral resistance and venous dysfunction in

билатеральных групп альфа- и тета-волн амплитудой 100 мкВ, свидетельствующих об активации мезодизэнцефальных структур мозга. У 3 больных были легкие изменения с непостоянной межполушарной асимметрией в височных областях. У больных со сниженным слухом в фоновой записи преобладали колебания низкой и средней амплитуды с острыми волнами в затылочных отведениях. У одной больной с тяжелым снижением слуха были значительные изменения с признаками дисфункции стволово-дизэнцефальных структур.

Таким образом, проведенные до начала лечения ЭЭГ-исследования указывали на заинтересованность подкорковых структур мозга у большинства больных, причем ЭЭГ больных при значительном снижении слуха отличались угнетением электроактивности коры головного мозга.

После химиотерапии у большинства больных отмечали отрицательную динамику за счет дезорганизации частыми бета-колебаниями (5), снижения амплитуды альфа-ритма (3) и нарастания билатеральных вспышек альфа- и тета-волн (7). У больных с исходно сниженным слухом отмечали нарастание частых заостренных бета-колебаний и билатеральных вспышек тета- и дельта-волн, т. е. нарастала ирритация коры с активацией подкорковых структур мозга обнаружены признаки их возбудимости. У одной больной до начала 2-го курса во время гипервентиляции появились билатеральные вспышки комплексов «острая — медленная волна» амплитудой 130 мкВ, а после 4-го курса развились судороги. У 2 больных при значительном снижении слуха в ЭЭГ отмечали угнетение электроактивности коры головного мозга, причем с преобладанием медленных волн тета- и дельта-диапазонов, нередко в виде билатеральных групп. При функциональных нагрузках у больных при снижении слуха регистрировали острые волны в отведениях от височных и теменно-затылочных областей. Данные изменения свидетельствовали о нарастании признаков возбудимости глубинных мезодизэнцефальных структур головного мозга и ирритации коры, что было связано с влиянием цисплатина на ЦНС.

По данным РЭГ, до начала лечения у 6 больных со значительным и умеренным снижением слуховой функции выявлены нарушения в бассейнах внутренних сонных артерий: снижение пульсового кровенаполнения ($A = 0,09 \pm 0,01$ Ом), повышение периферического сосудистого сопротивления ($B/A = 97,5 \pm 7,93\%$), затруднение венозного оттока ($BOA = 35,67 \pm 3,3\%$). При дальнейшем снижении слуха во время химиотерапии цисплатином значительно повышалось периферическое сопротивление и нарастала венозная дисфункция. У 8 больных с нормальным слухом показатели пульсового кровенаполнения были в пределах нормы ($A = 0,13 \pm 0,02$ Ом), незначительно повышено периферическое сосудистое сопротивление ($B/A = 85,71 \pm 5,71\%$) и затруднен венозный отток ($BOA = 29,86 \pm 1,52\%$). В процессе химиотерапии показатели существенно не менялись; снижение слуха произошло у одной из этих больных после 2-го курса.

У всех больных со сниженным слухом сосудистые нарушения были еще до начала лечения и нарастали вместе с дальнейшим снижением слуха на более низких кумулятивных дозах, чего не наблюдали у больных с нормальным слухом.

parallel with hearing loss. 8 patients with normal hearing demonstrated normal pulse flow ($A=0.13\pm0.02$ Ohm), a mild increase in peripheral vascular resistance ($B/A=85.71\pm5.71\%$) and decreased venous flow ($BOA=29.86\pm1.52$). These parameters did not change considerably during chemotherapy and only 1 of these patients presented with decrease in hearing loss after cycle 2.

All patients with hearing loss had vascular abnormalities at baseline that increased in parallel with hearing impairment at lower cumulative doses than in patients with normal hearing.

Conclusion. Cisplatin ototoxicity was detected in 10 (71.4%) of 14 patients including 5 (35.7%) as tinnitus and ear stuffiness which were the only evidence of ototoxicity, the remaining 5 (35.7%) patients had hearing loss. Decrease in hearing for high frequency tones was common for all patients. Our findings coincide with the report by R.Reddel et al. (1982) of cisplatin mainly affecting high-frequency tone hearing. Ototoxicity was increasing and involved medium and low frequencies as cisplatin cumulative dose was growing. Patients with baseline hearing loss presented with progressive hearing impairment at lower cumulative doses of cisplatin than patients with baseline normal hearing. In parallel with ototoxicity signs these patients had increased peripheral vascular resistance, decreased pulse flow and poor venous flux in the cerebral circulation system which was evidence of vascular contribution to the hearing loss. 10 (71.4%) patients presented with cortical irritation and subcortical activation which might be due to cisplatin direct effect on CNS. Ototoxicity as hearing loss remained unchanged during the whole follow-up period.

Заключение. Таким образом, ототоксичность цисплатина проявилась у 10 (71,4%) пациенток из 14: у 5 (35,7%) — в виде звона и заложенности в ушах, которые были единственным признаком ототоксичности, у остальных 5 (35,7%) — в виде снижения слуха. Общим для них явилось начало снижения слуха с высоких частот. Следовательно, наши данные согласуются с сообщением R. Reddel и соавт. о том, что при лечении цисплатином в первую очередь страдают высокие частоты [1]. По мере увеличения кумулятивной дозы цисплатина происходило нарастание токсичности и распространение ее на средние и низкие частоты. У больных с предшествующей потерей слуха дальнейшее его снижение происходило при более низких кумулятивных дозах, чем у пациенток с нормальным исходным слухом. Наряду с признаками ототоксичности наблюдали вызванное химиотерапией повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение пульсового кровенаполнения и затруднение венозного оттока в системе мозгового кровообращения, что подтверждает участие сосудистого фактора в возникновении нарушений слухового восприятия. Отмеченную также у 10 (71,4%) больных ирритацию коры и активацию подкорковых структур головного мозга можно объяснить непосредственным влиянием цисплатина на ЦНС. Проявления ототоксичности в виде снижения слуха оставались без изменений на всем протяжении динамического контроля за больными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войнарович А. О., Кассиль В. Л. // Вестник ОНЦ РАМН. — 1992. — № 1. — С. 21—25.
2. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография (обзор литературы и перспективы использования метода). — М., 1991. — 77 с.
3. Соколова И. В. и др. Оценка функционального состояния сосудов головного мозга методом двухкомпонентного анализа реоэнцефалограммы. Метод. рекомендации. — М., 1987. — 24 с.
4. Bergerat J. P., Green C., Drewinko B. // Cancer Biochem. Biophys. — 1979. — Vol. 3. — P. 173—180.
5. Cormley P. E., Gangli D., Wood J. H., Poplack D. G. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1981. — N 5. — P. 257.
6. Kohn S., Fradis M., Pratt H. et al. // Laryngoscope. — 1988. — Vol. 98. — P. 865—871.
7. Lange R. C., Spender R. P., Harder H. C. // J. Nucl. Med. — 1972. — Vol. 13. — P. 328.
8. Laurell G., Jungnelius U. // Laryngoscope. — 1990. — Vol. 100. — P. 724—734.
9. Litterst C. L., Gram T. E., Dedrick R. L. et al. // Cancer Res. — 1976. — Vol. 36. — P. 2340.
10. Reddel R. R., Kefford R. F., Grand J. M. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1982. — Vol. 66. — P. 19—23.
11. Schabel F. M., Trader M. W., Laster W. R. et al. // Ibid. — 1979. — Vol. 63. — P. 9.

Поступила 14.05.01 / Submitted 14.05.01

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616.24-006.6-091.8

В. В. Делекторская, А. Г. Перевоицков, Б. Е. Полоцкий, А. К. Аллахвердиев, К. К. Лактионов, М. И. Давыдов

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРОМЕТАСТАЗОВ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время значительно расширились возможности диагностики и лечения рака легкого, однако многие аспекты прогнозирования результатов лечения требуют дальнейшего усовершенствования [1, 5].

Ряд клинико-морфологических факторов определяет прогноз немелкоклеточного рака легкого после проведенного радикального хирургического лечения [2, 6]. Основным интегральным клиническим прогностическим признаком является распространенность опухоли, определяемая по TNM, и, прежде всего, метастазирование в регионарные внутригрудные лимфоузлы. Наличие метастазов в лимфоузлах средостения относится к наиболее значимым неблагоприятным факторам прогноза [1]. Так, по нашим данным, после радикальной операции 5-летняя выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого составила в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах 56% (N0), 44% (N1) и 20% (N2) соответственно. Поэтому современные подходы к радикальному хирургическому лечению рака легкого предполагают обязательное выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции.

Таким образом, особую роль в оценке прогноза заболевания приобретает выявление метастазов в удаленных внутригрудных лимфоузлах и достоверное определение минимальных метастатических поражений, или так называемых микрометастазов. Вместе с тем при рутинном гистологическом исследовании в световом микроскопе часть небольших по размеру метастазов раковых опухолей не удается обнаружить без применения специальных методик [3]. Более того, по данным ряда авторов [4], при плоскоклеточном раке легкого более 60%

V.V.Delektorskaya, A.G.Perevoschikov, B.E.Polotsky, A.K.Allakhverdyyev, K.K.Laktionov, M.I.Davydov

SQUAMOUS-CELL LUNG CARCINOMA: IMMUNOHISTOCHEMICAL IDENTIFICATION OF REGIONAL LYMPH NODE METASTASES

Institute of Clinical Oncology

There was a significant improvement in the diagnosis and treatment of lung cancer, however, many aspects of disease prognosis are still unclear [1, 5].

There are several clinical and morphological factors of prognostic significance for the course of non-small cell lung cancer after radical surgical treatment [2, 6]. The main integral clinical prognostic factor is disease advance by pTNM classification and, first of all, regional thoracic lymph node metastasis. Mediastinal lymph node metastases are most important factors of poor prognosis [1]. For instance, the 5-year survival in squamous-cell lung cancer after radical surgery is 56% for N0, 44% for N1 and 20% for N2. Therefore, modern approaches to radical surgical treatment for lung cancer always include systemic mediastinal lymph node dissection.

In view of the above-said detection of distant intrathoracic lymph node involvement and reliable identification of minimal metastatic lesions or so called micrometastases is of much prognostic importance. However, routine histological study using light microscopy fails to detect a part of small metastases of cancer without special methods [3]. Some authors also believe [4] that more than 60% of micrometastases of squamous-cell lung carcinoma are not detected by standard morphological study.

The purpose of this study was to evaluate the role of immunohistochemical analysis for careful examination of lymph nodes dissected during radical operations and discovery of micrometastases of squamous-cell lung carcinoma using epithelial cell differentiation markers.