

Среди возбудителей инфекции преобладали коагулазонегативные стафилококки ($p < 0,02$) (табл. 7).

Таким образом, длительность нейтропении и лихорадки у детей с ОМЛ, получавших программное лечение mBFM-87 AML, существенно не различалась на разных этапах программной химиотерапии. Чаще всего инфекционными осложнениями на фоне ФН были пневмонии, инфицированные центральные венозные катетеры и энтеропатии. У преобладающего большинства лихорадящих детей с ОМЛ удалось выделить из крови грамположительные кокки (73,9%). Среди них коагулазонегативные стафилококки составляли 47%. С 1996 по 2000 г. по сравнению с предыдущим пятилетием у 36% больных наблюдалось более 2 эпизодов ФН, что связано с добавлением двух курсов интенсификации химиотерапии. На всех этапах программного лечения достоверно преобладали нейтропении IV степени.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.19-006.6-085.28-06:616.8

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

РЕДКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FAC

НИИ клинической онкологии

Схема FAC (500 мг/м² 5-фторурацила в комбинации с 50 мг/м² адриамицина и 500 мг/м² циклофосфана) является стандартной для лечения рака молочной железы, применяется в течение многих лет и, как считается, не вызывает нейротоксический эффект. В исследовании, проведенном в отделениях химиотерапии и клинической фармакологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, данная схема была использована у 24 больных раком молочной железы. У 2 (8,3%) из них возникли экстрапирамидные нарушения.

В первом случае диагностирована преходящая оромандибулярная дистония, во втором — лицевой гемиспазм. Учитывая, что при проведении химиотерапии такие осложнения развиваются достаточно редко, приводим наблюдения.

Больная Р., 39 лет; в анамнезе: инфекционный полиартрит в детстве, с 25 лет — синдром вегетативной дистонии, мигрень. По поводу рака молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы получила 8 курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме FAC с частичным эффектом. Во время лечения зафиксированы побочные реакции в виде тошноты, рвоты и алопеции. В первый день каждого курса отмечала легкое «беспокойство» в оральной мускулатуре, самостоятельно проходящее к следующему дню. Сразу после 5-го курса впервые появилась умеренная головная боль, на 3-й день отметила редкие непроизвольные спазмы в мышцах языка, рта и нижней челюсти, сопровождавшиеся сжиманием челюстей, затруднявшие речь и прием пищи. Через 10 дней спазмы самостоятельно прошли. При осмотре через 2 нед после 5-го курса жалоб не предъявляла; отмечены непроизвольные единичные сокращения круговой мышцы рта; другой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики не выявлено. Электроэнцефалограмма на протяжении всего периода наблюдения была без существенной динамики. Диагностирована преходящая токсическая оромандибулярная дистония. От лечения гиперкинеза больная отказалась, так как боялась сочетать его с цитостатиками. После окончания химиотерапии оральный гиперкинез самостоятельно полностью регрессировал. В период динамического наблюдения жалоб и изменений в неврологическом статусе не было.

were isolated in majority (73.9%) of the AML patients with fever, coagulase-negative staphylococci being 47% of that number. During 1996-2000 more than 2 FN episodes were detected in 36% of the patients which was due to addition of 2 intensification cycles. Grade IV neutropenia was preponderating at all treatment stages.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klastersky J. A. Febrile Neutropenia. — Berlin, 1997.
2. Mandell G. L., Douglas R., Bennetts G. E. B. // Principles and Practice of Infectious Diseases. — 4-th Ed. — New York, 1995.

Поступила 10.03.2001 / Submitted 10.03.2001

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

RARE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF FAC CHEMOTHERAPY

Institute of Clinical Oncology

FAC (5-fluorouracil 500 mg/m², adriamycin 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) is a standard schedule for the treatment of breast cancer thought to be free from neurological toxicity. The Chemotherapy and Clinical Pharmacology Department, N.N.Blokhin CRC, performed a study of this schedule in 24 patients with breast cancer. 2 (8.3%) patients had pyramidal lesions as oromandibular dystonia in one and facial hemispasm in the other case. We thought it reasonable to report these rare cases of neurological morbidity after chemotherapy.

Patient R., aged 39 years, had a history of infectious polyarthritis in childhood, since the age of 25 years had vegetative dystonia, migraine. The patient received 8 cycles of neoadjuvant polychemotherapy by FAC schedule for breast cancer with axillary lymph node metastases to achieve partial response. On therapy the patient presented with adverse reactions as nausea, vomiting and alopecia. On day 1 of every cycle the patient complained of mild strain in oral muscles disappearing by the next day without therapy. The patient felt moderate headache immediately after cycle 5, reported of muscle spasm of the tongue, mouth and lower jaw accompanied by jaw clenching that interfered in eating and speaking. The spasms disappeared without therapy 10 days later. The patient had no complaints at examination at 2 weeks following cycle 5; presented with involuntary contraction of the mouth circular muscle but no other focal or general neurological symptoms. Electroencephalogram was without changes during the entire follow-up period. The diagnosis of transient oromandibular dystonia was made. The patient refused treatment for hyperkinesia in order not to mix it with cytostatic therapy. The oral hyperkinesia disappeared completely after chemotherapy completion. There were no complaints or changes in the patient's neurological status during follow-up.

Patient S., aged 55 years, had a history of many-year vegetative dystonia, disposition to arterial hypotonia. Before cytostatic therapy the patient had no complaints; at presentation she had mild dysarthria (appeared little by little during the past year, as the patient said), end-position nystagmus, right peripheral paresis of the hypoglossal nerve with tongue muscle hypertrophy. The patient received 8 cycles of FAC chemotherapy for breast cancer with axillary lymph node and multiple bone metastases. The patient demonstrated

Больная С., 55 лет, в анамнезе в течение многих лет синдром вегетативной дистонии, склонность к артериальной гипотонии. До начала цитостатического лечения жалоб не предъявляла; при осмотре: легкая дизартрия (со слов больной, появилась исподволь в течение последнего года), установочный нистагм, периферический парез XII нерва справа с гипотрофией мышц языка. По поводу рака молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы и множественными метастазами в кости получила 8 курсов химиотерапии по схеме FАC. Пролечена с частичным эффектом и побочными реакциями в виде алопеции и гематологической токсичности I степени. После 7-го курса отметила непроизвольные безболезненные спазмы в мышцах лица справа. При осмотре: редкие неритмичные кратковременные тонико-клонические сокращения мышц правой половины лица, начинающиеся с круговой мышцы глаза и распространяющиеся вниз. Между спазмами лицо симметричное, легкая слабость мимической мускулатуры справа. Больная не могла произвольно продемонстрировать или задержать спазм. МРТ-исследование не выявило очаговой патологии мозга.

Отрицательная динамика на электроэнцефалограмме проявилась пароксизмальной активностью в виде острых волн амплитудой до 90 мкВ, сглаженности межзональных различий вплоть до их исчезновения, снижением реакции активации. Диагностирован лицевой гемиспазм. На фоне приема 150 мг филпесина в сутки в течение 3 нед частота спазмов постепенно снизилась до одного в сутки. В период динамического наблюдения спазмы исчезли.

Лицевой гемиспазм расценен как проявление токсичности I степени (СТC NCI, version 2.0), оромандибулярная дистония II степени тяжести (так как была нарушена функция — больная испытывала затруднения при артикуляции и приеме пищи).

Оромандибулярная дистония — это вариант фокальной мышечной дистонии, обусловленной поражением экстрапирамидной системы — базальных ганглиев или связанных с ними структур. Лицевой гемиспазм многие авторы [1, 2] расценивают как периферический гиперкинез, связанный с ирритативными процессами в лицевом нерве. Однако его периферические и центральные механизмы переплетены достаточно тесно. При этом существенную роль в патогенезе гиперкинеза играют дисфункция экстрапирамидной системы, повышение активности ретикулярной формации, нарушение межполушарной асимметрии и психогенные факторы.

На наш взгляд, нейротоксичность схемы FАC у данных пациенток обусловлена действием 5-фторурацила. Как известно по данным литературы, препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер, частота его нейротоксических эффектов в дозах, превышающих использованные в схеме FАC, составляет 5—10% [5, 11] и проявляется в основном острой мозжечковой дисфункцией (атаксией, нистагмом, дисметрией, дизартрией). Наблюдается и диффузное поражение головного мозга в виде энцефалопатии с головной болью, нарушением сознания, дезориентацией, летаргией, судорогами, дефектами познавательной деятельности [10, 11]. Встречаются глазодвигательные нарушения. Так, Н. Bygrave и соавт. [4] описывают остро развившийся транзиторный мозжечковый синдром, сочетавшийся с бульбарным параличом и двусторонним параличом глазодвигательного нерва. J. Romero и соавт. [8] приводят редкий случай преходящего одностороннего паралича отводящего нерва у 70-летнего больного раком сигмовидной кишки.

Описаны крайне редкие случаи фокальной дистонии [3]. У больных с нарушенным метаболизмом пиримидина, таким как дефицит энзима дигидропиримидин дегидрогиназы, встречающимся примерно у 3% больных раком [7, 9], риск развития нейротоксичности при лечении препаратом повышается [5, 9—11] и, по данным J. Milano и соавт. [6], составляет 37%. Нейротоксичность может быть потенцирована назначением α -интерферона, лейковорина, цисплатина, фолиевой

partial response and adverse reactions as alopecia and grade I hematological toxicity. After cycle 7 the patient complained of involuntary painless spasms of right facial muscles. At presentation: rare arrhythmic short tonicoclonal contractions of right facial muscles beginning from the mouth circular muscle and spreading downwards. The patient failed to stop or start a spasm. MRT found no brain focal pathology. EEG negative changes consisted of paroxysmal activity as acute waves of up to 90 mcV amplitude, smoothed interzonal differences up to complete disappearance, decreased activation reaction. Facial hemispasm was diagnosed. The patient received filpessin at 150 mg daily for 3 weeks which led to reduction in spasm frequency up to one daily. The spasms were not reported during follow-up.

The facial hemispasm was assessed as grade I toxicity (CTC NCI, version 2.0), grade II oromandibular dystonia (due to functional impairment: the patient felt difficulty when eating and speaking).

Oromandibular dystonia is a variant of focal muscular dystonia due to impairment of extrapyramidal system, basal ganglia or related structures. Many authors [1,2] consider facial hemispasm to be peripheral hyperkinesia associated with facial nerve irritation. However, its peripheral and central mechanisms are interrelated. Extrapyramidal dysfunction, increased reticular formation activity, disorder of interhemispherical asymmetry and psychogenic factors play a considerable role in hyperkinesia development.

We think that the FАC neurotoxicity in the reported cases was caused by 5-fluorouracil. According to published data [5,11] the drug overcomes blood-brain barrier and at doses higher than in the FАC schedule induces neurotoxicity as acute cerebellar dysfunction (ataxia, nystagmus, dysmetria, dysarthria) in 5% to 10% of cases. Diffuse brain lesions as encephalopathy with headache, consciousness disorders, disorientation, lethargy, convulsions, cognitive defects were also reported [10,11] as well as oculomotor disorders. For instance H.Bygrave et al. [4] described acute transient cerebellar syndrome in combination with bulbar paralysis and two-side paralysis of the oculomotor nerve. G.Romero et al. [8] report of a rare case with transient one-side paralysis of an efferent nerve in a 70-year old patient with sigmoid cancer. There are reports of rare cases with focal dystonia [3]. Cancer patients with pyrimidine metabolism impairment as dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (3%) [7,9] are at increased risk of neurotoxicity due to 5-fluorouracil [5,9-11] which reaches 37% according to G.Milano et al. [6]. The neurotoxicity may be potentiated by α -interferon, leukovorine, cisplatin, folic acid [11-13]. Combination of 5-fluorouracil with levomizole may lead to multifocal leukoencephalopathy that is sometimes mistaken for brain metastases. The symptoms usually disappear after the drug is discontinued or corticosteroids are administered. Cranial irradiation enhances neurotoxicity exacerbation. Mechanism of 5-fluorouracil neurotoxicity is unknown, its transformation into fluorocitrate in the central nervous system with further inhibition of Krebs cycle is discussed in the literature [11].

кислоты [11—13]. При сочетании 5-фторурацила с левомизолом может развиваться мультифокальная лейкоэнцефалопатия, иногда ошибочно диагностируемая как мозговые метастазы. Она обычно разрешается при отмене препарата или назначении кортикостероидов. Облучение черепа способствует экзacerbации нейротоксичности. Механизм нейротоксичности 5-фторурацила неизвестен, в литературе обсуждается его превращение в флюороцитрат в центральной нервной системе с последующей ингибцией цикла Кребса [11].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неврология лица / Под ред. В. А. Карлова. — М., 1991.
2. Штульман Д. Р., Левин О. С. Справочник практического врача по неврологии. — М., 1999.
3. Brashear A., Siemers E. // J. Neuro-Oncol. — 1997. — Vol. 34, N 2. — P. 163—167.
4. Bygrave H., Geh J., Jani Y. et al // Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 10, N 5. — P. 334—336.
5. Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 4-th ed. / Eds V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg — Philadelphia, 1993. — P. 2352—2353.
6. Milano G., Etienne M., Pierrefite V. et al. // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79, N 3—4. — P. 627—630.
7. Morrison G., Bastian A., Dela-Rosa T. et al. // Oncol—Nurs—Forum. — 1997. — Vol. 24, N 1. — P. 83—88.
8. Romero J., Valera J., Gallero J. et al. // Oncologia—Spain. — 1998. — Vol. 21, N 4. — P. 67—70.
9. Shehata N., Pater A., Tang S. // Cancer Invest. — 1999. — Vol. 17, N 3. — P. 201—205.
10. Takimoto C., Lu Z., Zhang R. et al. // Clin. Canc. Res. — 1996. — N 2/3. — P. 477—481.
11. The chemotherapy source book. — 2—d ed. / Ed. M. Perry. — Philadelphia, 1998. — P. 747—752.
12. Wadler S., Atkins M., Kapr D. et al. // Cancer J. Sci. Am. — 1998. — N 4/4. — P. 261—268.
13. Weh H., Zschaber R., Braumann D. et al. // Oncologie. — 1998. — Vol. 21, N 5. — P. 403—407.

Поступила 31.01.2001 / Submitted 31.01.2001

© Коллектив авторов, 2001
УДК 617.7-006.04-033.2-08

И. В. Поддубная, Е. Е. Гришина, З. П. Михина, З. Л. Стенько

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХОРИОИДАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Кафедра онкологии РМАПО, НИИ клинической онкологии
Московская офтальмологическая клиническая больница

В настоящее время отмечается рост метастатического поражения органа зрения, что, по-видимому, связано с увеличением продолжительности жизни онкологических больных [1]. Чаще всего в глаз метастазирует рак молочной железы [2]. Преимущественно поражается задний отдел сосудистой оболочки глаза — хориоидея [3]. Метастаз в глаз проявляется снижением в той или иной степени остроты зрения пораженного глаза, дефектами поля зрения. При раке молочной железы в 30% случаев наблюдаются двусторонние внутриглазные метастазы. Быстрорастущая метастатическая опухоль может привести к слепоте. Задача лечения — добиться стойкой регрессии метастатической опухоли и улучшить остроту зрения пораженного глаза.

Мы провели сравнение результатов различных видов лечения внутриглазных метастазов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения с сентября 1984 г. по сентябрь 1999 г. 86 больных, или 105 случаев метастатического поражения глаз (19 больных имели двусторонние метастазы): мужчин было — 10, женщины — 75 в возрасте от 18 до 72 лет (медиана 46 лет). Первичные опухоли были представлены раком молочной железы — 69, раком легкого — 9, хориокарциномой яичка — 2, раком щитовидной железы — 2, раком желудка — 1, раком толстой кишки — 1, хондросаркомой бедра — 1, невыявленным очагом — 1.

Одновременно с метастатическим поражением глаза у 50 больных были выявлены метастазы в другие органы (см. рисунок). Внутриглазной метастаз был первым проявлением генерализации опухолевого процесса у 23 больных, у остальных 13 больных метастазы в других органах были в стадии ремиссии, а поражение глаза выявлено через 4—27 мес (медиана 4 мес) с момента диагностики других метастазов.

I.V.Poddubnaya, E.E.Grishina, Z.P.Mikhina, Z.L.Stenko

EFFICACY OF DIFFERENT MODALITIES OF TREATMENT FOR CHOROIDAL METASTASES

Chair of Oncology, Russian Academy of Post-Graduate
Education; Institute of Clinical Oncology; Moscow
Ophthalmology Clinical Hospital

There was a rise in frequency of metastatic involvement of eyes over the last years which might be due to increasing life span of cancer patients [1]. Breast cancer accounts for majority of eye metastases [2]. Chorioidea, posterior vascular tunic of the eye, is the commonest metastasis location [3]. Eye metastases manifest themselves as reduction in vision of the affected eye, visual field defects. Double intraocular metastases are encountered in 30% of breast cancer cases. The rapidly growing metastatic tumor may cause blindness. The treatment goal is to achieve stable regression of the metastatic tumor and amelioration of vision of the affected eye.

We compared results of different treatments for intraocular metastases.

Materials and Methods. Treatment outcomes were analyzed in 86 patients with 105 metastatic tumors of eyes (19 patients had double metastases) managed during September 1984 to September 1999. 10 patients were males and 75 were females, patients' age was 18 to 72 years (median 46 years). The patients' primaries were breast cancer (69), lung cancer (9), testicle choriocarcinoma (2), thyroid cancer (2), gastric cancer (1), colonic cancer (1), femoral chondrosarcoma (1), 1 metastasis was from unknown origin.

Besides eye metastases 50 patients had metastases to other sites (see the figure). Intraocular metastasis was the first evidence of disease generalization in 23 patients, the remaining 13 patients had metastases to other sites in remission and presented with eye involvement at 4 to 27 months (median 4 months) from diagnosis of other metastases.

Time of follow-up after treatment was 1 to 35 months (mean 8.5 months, median 8 months).

Treatment was considered effective if complete response (CR) or partial response (PR) and preservation or amelioration of vision were achieved, no response (NR) was recorded in cases with tumor size unchanged or continuing