

© Коллектив авторов, 1999
УДК 615.277.3

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

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПАКЛИТАКСЕЛА

НИИ клинической онкологии

Высокая противоопухолевая активность паклитаксела позволила в настоящее время значительно расширить область его применения. В связи с этим актуальна проблема правильной и своевременной оценки токсичности препарата при монотерапии и сочетании с другими цитостатиками. Как известно, основным дозолimitирующим фактором паклитаксела является миелодепрессия, однако в ряде случаев, особенно при использовании высоких доз препарата с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, на первый план выходит нейротоксичность, которая ограничивает дальнейшее применение препарата. Неврологические расстройства, обычно не угрожая жизни больного, существенно ухудшают ее качество. Мы планируем представить ряд сообщений о нейротоксичности паклитаксела у больных раком молочной железы и яичников. Данное сообщение — первое и посвящено обзору литературы.

Известно, что паклитаксел является новым «митотическим ядом», его противоопухолевый эффект обусловлен стимуляцией сборки дефектных микротрубочек из димеров белка тубулина. Эти микротрубочки теряют способность распадаться и не могут формировать клеточное веретено в фазе митоза. Следствием нарушения функционирования микротубулярного аппарата клетки является не только блокирование процесса деления, но и повреждение скелета клетки, нарушение ее подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов [1]. Механизм нейротоксичности обусловлен действием препарата на микротрубочки нейронов и шванновских клеток, вызывающим аксональную дегенерацию и демиелинизацию [5]. А. Пасе и соавт. [20], оценивая клинические и электрофизиологические характеристики больных,

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

PACLITAXEL NEUROTOXICITY

Institute of Clinical Oncology

Paclitaxel is widely used owing to its high antitumor activity. It is important to evaluate toxicity of paclitaxel both in mono- and combination therapy. Myelodepression is known to be the main dose-limiting toxicity, however, it is neurotoxicity that takes the priority especially in high-dose therapy in combination with granulocyte colony stimulating factor. Neurological toxicity though not life-threatening deteriorates significantly the patient's quality of life. We plan to publish several reports of paclitaxel neurotoxicity in patients with breast and ovarian cancer. This review is the first publication from this series.

Paclitaxel is a mitotic poison, i.e. its antitumor effect involves stimulation of assembly of defective microtubules from tubulin dimers. These microtubules lose the ability to dissociate and cannot form cell spindles at mitosis phase. The impairment of the cell microtubular functioning results in block of cell division, damage of cell skeleton, impairment of cell mobility, intracellular transport and transmembrane signal transmission [1]. The neurotoxicity is caused by the drug action on neuron and schwann cell microtubules leading to axon degeneration and demyelination [5]. A.Pace et al. [20] evaluated clinical and electrophysiological characteristics of patients receiving paclitaxel (175 mg/m²) and its combinations with platinum complexes to come to the conclusion that moderate neurotoxicity of paclitaxel was of axonal nature. E.Rowinsky and R.Donehower [23] believe that neuronopathy may also be involved together with axonopathy and impairment of axonal transport. Experimental study on organ-typical culture of spinal radicles demonstrated paclitaxel ability to induce neuronal and schwann cell microtubular binding. The preliminary findings suggest that paclitaxel neurotoxicity is related to plasma concentration of the drug [22]. Severity

получивших паклитаксел (175 мг/м^2) и его комбинации с производными платины, расценили умеренную нейропатию как аксональную с суммарным эффектом препаратов платины. E. Rowinsky и R. Donehower [23] считают, что наряду с аксонопатией и нарушениями в аксональном транспорте возможна и нейронопатия. В исследованиях на органотипичных культурах спинальных корешков была продемонстрирована способность паклитаксела вызывать такие морфологические эффекты, как связывание микротрубочек в нейронах и шванновских клетках. Предварительные данные позволили авторам предположить связь нейротоксичности с концентрацией паклитаксела в плазме [22]. Тяжесть сенсорной полинейропатии коррелирует с фармакокинетикой препарата [26]. При гистологической оценке изменений в седалищном нерве мышей, получивших высокие дозы паклитаксела ($3,5\text{--}8,5 \text{ мг/кг/сут}$ в течение 5 дней), выявлена дегенерация, подобная валлеровской, состоящая из фрагментированных аксонов и вторичной димиелинизации. Микроскопические изменения в головном мозге выявлялись преимущественно в коре полушарий и мозжечка, реже в базальных и мозжечковых ядрах и состояли из некроза нейронов, отека и реактивного глиоза [9].

В большинстве случаев нейротоксичность паклитаксела проявляется синдромом полинейропатии различной степени тяжести. Это симметричные, преимущественно сенсорные расстройства (обычно онемение) в дистальных отделах конечностей по типу «носков и перчаток». Встречаются парестезии в периоральной области, жгучие боли в подошвах и стопах. Как правило, доминирует поражение ног. Боль при полинейропатии необходимо отличать от боли при артралгии/миалгии, также возникающей при введении паклитаксела. Для этого предлагают следующие дифференциально-диагностические критерии [18] (табл. 1).

Нейросенсорная дисфункция обычно сопровождается снижением или отсутствием дистальных сухожильных рефлексов, особенно ахилловых. Могут встречаться моторные и вегетативные нарушения [2, 15, 24, 28]. Так, по данным А. Р. Kudelka и соавт. [15], при дозе паклитаксела 250 мг/м^2 (в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) моторная нейропатия I—II степени наблюдалась у 4 из 26 больных и III степени — у 1. Среди вегетативных проявлений описывают синкопальные состояния (в том числе ортостатическую гипотензию), паралитический илеус [18, 24]. T. Schilling и соавт. [24] наблюдали ортостатическую гипотензию у 8 из 24 больных раком головы и шеи, получавших 200 мг/м^2 паклитаксела в комбинации с 100 мг/м^2 цисплатина. Отмечается преходящий характер всех нарушений [13, 14, 26]. Субъективные изменения часто преобладают над степенью объективных симптомов, выявляемых при неврологическом осмотре, в то же время нейроэлектrofизиологические тесты бывают положительными при субклинической токсичности [5, 11, 22, 24]. Наряду с полинейропатией наблюдается

of sensory polyneuropathy correlates with drug pharmacokinetics [26]. Histological study of changes of the sciatic nerve in mice receiving high-dose paclitaxel (3.5 to 8.5 мг/кг/сут for 5 days) discovered Wallerian-like degeneration consisting of axon fragmentation and secondary demyelination. Brain microscopic lesions were found mainly in cerebral and cerebellar hemisphere cortex and less frequently in basal and cerebellar nuclei and consisted of neuron necrosis, edema and reactive gliosis [9].

In most cases paclitaxel neurotoxicity manifests itself as polyneuropathy syndrome of variable severity. This is symmetrical, mainly sensory disorder (as a rule numbness) in distal limb regions («socks and gloves»). Perioral paresthesia, burning pain in soles and feet are also reported. Lower limbs are the most frequent site of the lesion. The polyneuropathic pain should be differentiated from arthralgia/myalgia also associated with paclitaxel therapy. The following differentiation criteria are proposed [18] (table 1).

The neurosensory dysfunction is usually accompanied by decreased or no distal (mainly Achilles) tendinous reflexes. Motor and vegetative impairment is also reported [2, 15, 24, 28]. A. P. Kudelka et al. [15] report of grade I–II motor neuropathy in 4 and grade III in 1 of 26 patients receiving paclitaxel at 250 мг/м^2 (in combination with granulocyte colony stimulating factor). The vegetative impairments include syncopal conditions (including orthostatic hypertension), paralytic ileus [18, 24]. T. Schilling et al. [24] found orthostatic hypertension in 8 of 24 patients with head and neck cancer receiving paclitaxel 200 мг/м^2 in combination with cisplatin 100 мг/м^2 . All the changes were transitory [13, 14, 26]. Subjective complaints often predominate over severity of objective symptoms as detected by neurological examination; neuroelectrophysiological tests may be positive in subclinical toxicity [5, 11, 22, 24]. Auditory neuropathy is detected together with polyneuropathy [8, 12]. H. Gogas et al. [12] detected ototoxicity after 3 cycles of paclitaxel (175 мг/м^2) and cisplatin (75 мг/м^2) combination.

Other neurotoxicities such as grand mal, ataxia, encephalopathy are reported in rare cases (less than 1%) [18, 21]. Some patients receiving high-dose paclitaxel presented with visual disorders as fluttering scotoma [18, 23]. Myopathy was observed at doses higher than 250 мг/м^2 (in combination with cisplatin) [22, 23, 25].

Paclitaxel central toxicity requires special consideration. Its exclusive character may be explained by the fact that paclitaxel cannot easily overcome blood-brain barrier [1, 21]. J. R. Perry and E. Warner [21] reported of transitory encephalopathy in two cases on paclitaxel therapy. One of these patient presented with several episodes of confusion, aphasia, behavior changes, bilateral foot signs. All the symptoms disappeared without treatment. The other patient had headache and ataxia. Neurological investigation including magnetic resonance tomography, lumbar puncture and laboratory tests failed to find any causes of the encephalopathy other than paclitaxel effect. EEG discovered diffuse non-specific rhythm slow-down. The authors failed to establish mechanism of the symptom disappearance.

Таблица 1

Table 1

Критерии боли при полинейропатии и артралгии/миалгии
Pain criteria in polyneuropathy and arthralgia/myalgia

Синдром	Качественная характеристика боли	Время возникновения
Полинейропатия Polyneuropathy	Онемение, покалывание, жжение Numbness, tingle, burning	Обычно после нескольких курсов, интенсивность нарастает с увеличением кумулятивной дозы Usually after several cycles, severity increases with rise in cumulative dose
Артралгия/миалгия Arthralgia/myalgia	Боль, крампи, генерализованная боль во всем теле Pain, Cramps, general body pain	Обычно через 2—3 дня после введения (независимо от количества проведенных курсов); проходит через несколько дней Usually at 2 or 3 days after administration (irrespective of how many cycles is received); disappears after several days
Syndrome	Pain quality characteristic	Time of onset

нейропатия слухового нерва [8, 12]. Н. Gogas и соавт. [12] выявили ототоксичность после 3-го курса комбинации паклитаксела (175 мг/г²) с цисплатином (75 мг/г²).

Другие неврологические осложнения включают grand mal, атаксию, энцефалопатию и встречаются редко (менее 1%) [18, 21]. У больных, получивших высокие дозы паклитаксела, описаны зрительные расстройства в виде преходящих мерцающих скотом [18, 23]. При дозе препарата более 250 мг/м² (в комбинации с цисплатином) отмечена миопатия [22, 23, 25].

На центральной нейротоксичности паклитаксела следует остановиться особо. Ее исключительность, возможно, обусловлена тем, что препарат с трудом проникает через гематоэнцефалический барьер [1, 21]. J. R. Perry и E. Warner [21] описали транзиторную энцефалопатию у двух пациенток, получивших паклитаксел. У одной из них после последовательных введений неоднократно отмечались преходящая спутанность сознания, элементы афазии, изменения поведения, двусторонние стопные патологические знаки. Все симптомы разрешались спонтанно. У другой пациентки были многократные головные боли и атаксия. Неврологическое обследование, включая магнитно-резонансную томографию, люмбальную пункцию и лабораторные тесты, не обнаружило никаких причин энцефалопатии, кроме токсического воздействия паклитаксела. ЭЭГ выявила диффузное неспецифическое замедление ритма. Авторы отмечают, что механизм саморазрешения симптомов неясен.

Признаки нейротоксичности обычно развиваются через несколько курсов стандартных доз паклитаксела (135—250 мг/м²), но могут наблюдаться уже через 24—72 ч после лечения высокими дозами (более 250 мг/м²) [23]. Р. А. Forsyth и соавт. [11], изучая периферическую нейропатию, вызванную паклитакселом (200—250 мг/м²), выявили, что нарушения чувствительности появились у 84% больных раком молочной железы после среднего числа циклов, равного 1,7, и средней суммарной дозы 371,5 мг/м². Общая частота

Neurotoxicity signs as a rule develop after several standard doses of paclitaxel (135-250 mg/m²) [23]. P.A.Forsyth et al. [11] studied paclitaxel-induced peripheral neuropathy (200-250 mg/m²) to find sensitivity impairment in 84% of breast cancer cases after a mean number of cycles 1.7 and an average total dose 371.5 mg/m². In clinical trials overall frequency of polyneurotoxicity in breast and ovary cancer was 60%, marked symptoms were observed in 3% [18,27]. 27 patients presented with neurological symptoms after 1 cycle and 34 (51%) after 2 to 10 cycles of paclitaxel therapy [27]. Table 2 summarizes published data on polyneurotoxicity resulting from paclitaxel monotherapy and in combination with epirubicin (Epi) in breast cancer patients and with platinum complexes (cisplatin [DDP], carboplatin [CBDCA]) in breast and ovary cancer patients. Severity of the symptoms was evaluated according to WHO criteria.

The following factors determine frequency and severity of paclitaxel neurotoxicity: single and total dosage, schedule, combination with other neurotoxic cytostatics, risk factors.

J.Boillis et al. [3] demonstrated the neurotoxicity frequency and severity to rise with increase in paclitaxel dosage. P.Bunn Jr et al. [4] detected severe peripheral neuropathy at 200 mg/m² (in combination with etoposide), C.J.Langer et al. [16] - at 215 mg/m² and more. All investigators report of neurotoxicity rise in parallel with increase in paclitaxel cumulative dose [2,5,18,29]. C.Wasserheit et al. [29] considered neuropathy to be a dose-limiting toxicity after 5 therapy cycles. Patients receiving paclitaxel in combination with other neurotoxic cytostatics, in particular with cisplatin are more liable to polyneuropathy [5,8,22]. The neurotoxicity risk is increasing in patients suffering from diabetes, alcohol abuse, having a history of previous neurotoxic therapy with vincaalcaloids and platinum derivatives. Such patients are prone to rapid development of motor and vegetative disorders. Even before start of paclitaxel therapy they may have polyneuropathy signs which are not

Таблица 2

Table 2

Частота полинейропатии у больных раком молочной железы и раком яичников, получавших паклитаксел
Polyneuropathy frequency in breast and ovary cancer patients receiving paclitaxel therapy

Доза, мг/м ²	Интервал между введениями, дни	Комбинация	Число больных	Степень и частота выраженности полинейропатии	Источник литературы
200	28	—	15	I—93%	[3]
200—250	н.д.	—	37	I—II—97%	[11]
225	21	—	36	44%	[13]
135	21	ДДР 75 мг/м ² , DDP 75 mg/m ²	41	III—IV—3,2%	[10]
135—250	21	ДДР 75 мг/м ² , ctx 750 мг/м ² DDP 75 mg/m ² ctx 750 mg/m ²	36	III—28%	[14]
200	21	ДДР 75 мг/м ² , DDP 75 mg/m ²	44	I—96% II—52%	[29]
90	14	ДДР 60 мг/м ² , DDP 60 mg/m ²	16	III—IV—38%	[25]
135—210	21	СВДСА/АУС* 5—7,5 мг/м ² CBDCA/АУС* 5-7.5 mg/m ²	30	I—II—53,3%	[19]
225	28	СВДСА 300 мг/м ² CBDCA 300 mg/m ²	35	I—43% II—49% III—3%	[3]
225—227	21—28	СВДСА 400 мг/м ² CBDCA 400 mg/m ²	44	II—III—12%	[17]
>110	21	Ерi 50 мг/м ² Epi 50 mg/m ²	40	II—III—43%	[7]
<200	21	Ерi 60 мг/м ² Epi 50 mg/m ²	31	II—III—42%	[6]
>150	21	Ерi 50 мг/м ² , ctx 500 мг/м ²	16	II—28%	[7]
Paclitaxel dose, mg/m ²	Intercycle interval, days	Combination	No. of cases	Polyneuropathy severity and frequency	Reference

Примечание. ctx — циклофосфамид, н.д. — нет данных, * площадь под фармакокинетической кривой
Note. ctx, cyclophosphamide; n.d., no data; *, area under pharmacokinetic curve.

полинейропатии в клинических испытаниях при раке молочной железы и раке яичников составила 60%, а выраженные симптомы встречали у 3% больных [18, 27]. У 27 больных неврологические симптомы наблюдались после 1 курса лечения и у 34—51% — после 2—10 курсов [27]. В табл. 2 приведены данные литературы, отражающие частоту полинейропатии при лечении паклитакселем в монорежиме и комбинациях

contraindications to chemotherapy. In these cases the risk of severe neurotoxicity should be carefully weighted against therapy effect [5, 18, 20, 22, 28].

Discontinuation of paclitaxel therapy results in neurotoxicity regression and the symptoms disappear within several months [5]. However this crucial decision is normally taken in cases with severe toxicity. In other cases treatment

Таблица 3

Table 3

Возможные методы лечения периферической нейропатии, вызванной паклитакселом
Recommendations to counter paclitaxel-induced peripheral neuropathy

Тяжесть симптомов	Критерий оценки тяжести	Методы лечения
Легкая Mild	Симптомы не влияют на ежедневную активность The symptoms have no effect on everyday activities	Нефармакологические: ванны со льдом, удобная обувь Non-pharmacological: ice baths, comfortable shoes
Умеренная Moderate	Боль вызывает трудности при выполнении некоторых ежедневных дел Pain creates problems in some everyday activities	Фармакологические: витамин B6; ацетаминофен; amitriptilin; ненаркотические/наркотические анальгетики Pharmacological: vitamin B6, acetaminophen; amitriptilin; non-narcotic/narcotic analgesics
Выраженная Marked	Боль приводит к нетрудоспособности; значительно препятствует ежедневной активности Pain leads to disablement; interferes significantly in everyday activities	Редукция дозы паклитаксела или перерыв в лечении; мера может быть временной в зависимости от регресса симптоматики и/или эффективности паклитаксела Paclitaxel dose reduction or therapy discontinuation; this measure may be temporary depending upon symptom amelioration and/or paclitaxel efficacy
Тяжесть симптомов	Критерий оценки тяжести	Методы лечения

с эпирубицином (Epi) у больных раком молочной железы и производными платины (цисплатином (ДДР), карбоплатином (СВДСА)) у больных раком молочной железы и яичников. Степень тяжести оценивали по общепринятым критериям ВОЗ.

Можно выделить следующие основные факторы, определяющие частоту и тяжесть нейротоксичности паклитаксела: разовая и кумулятивная доза препарата, схема введения, комбинация с другими нейротоксичными цитостатиками, факторы риска.

J. Bolis и соавт. [3] наглядно демонстрируют рост частоты и тяжести нейротоксичности с увеличением вводимой дозы паклитаксела. По данным одних исследователей [4], уровень дозы, вызвавшей тяжелую периферическую нейропатию, составил 200 мг/м² (в комбинации с этопозидом), других [16] — 215 мг/м² и более. Все исследователи подчеркивают, что нейротоксичность нарастает с увеличением кумулятивной дозы препарата [2, 5, 18, 29]. Так, по мнению C. Wasserheit и соавт. [29], нейропатия явилась лимитирующим фактором дальнейшей эскалации дозы паклитаксела после 5 курсов. Больные, получающие паклитаксел в комбинации с другими нейротоксичными цитостатиками, в частности цисплатином, более склонны к развитию полинейропатии [5, 8, 22]. Риск нейротоксичности увеличивается у пациентов, больных диабетом, злоупотребляющих алкоголем, получавших ранее нейротоксичные препараты, особенно винкаалкалоиды и производные платины. Такие больные предрасположены к быстрому развитию двигательных и вегетативных нарушений. Уже до начала лечения паклитакселом у них могут быть проявления полинейропатии, обычно не являющиеся противопоказаниями для химиотерапии. В этих случаях необходимо правильно оценить соотношение потенциального

strategy depends upon the symptom severity. Table 3 presents recommendations to counter neurotoxicity [18].

The investigators agree that dose reduction may be made already with moderate degree of neurotoxicity symptoms especially if chemotherapy is palliative. In severe peripheral neuropathy the dose is reduced by 20% or therapy is interrupted till symptom amelioration to moderate degree [18]. Discussion of the use of nerve growth factor blocking paclitaxel neurotoxicity *in vitro* as well as of other neuroprotectors such as ORG 276, WR 2721 [22] is in progress.

риска развития тяжелой нейротоксичности с эффективностью препарата [5, 18, 20, 22, 28].

Прекращение химиотерапии способствует регрессу проявлений нейротоксичности, симптомы чаще всего проходят через несколько месяцев [5]. Однако на практике это кардинальное решение принимается лишь при тяжелой степени токсичности. В остальных случаях тактика зависит от тяжести симптомов. Рекомендуемые методы лечения полинейропатии представлены в табл. 3 [18].

Авторы отмечают, что редукция дозы паклитаксела может проводиться уже при умеренно выраженных симптомах, особенно если химиотерапия носит паллиативный характер. При тяжелой периферической нейропатии доза редуцируется на 20% или лечение временно прерывается и возобновляется вновь при снижении выраженности симптомов до умеренной степени [18]. В настоящее время обсуждается возможность использования фактора роста нерва, блокирующего нейротоксические эффекты паклитаксела *in vitro*, а также других нейропротекторов, таких как ORG 276, WR 2721 [22].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таксол (паклитаксел). Некоторые итоги клинического применения. — Bristol — Myers Squibb Company, 1997.
2. Berger T., Malayeri R., Doppelbauer A. et al. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 3, N 9. — P. 1393—1399.
3. Boris G., Scarfone G., Zanaboni F. et al. // Ibid. — Vol. 33, N 4. — P. 592—595.
4. Bunn P. Jr, Kelly K. // Semin. Oncol. — 1997. — Vol. 24, N 4. — Suppl. 12. — P. 144—148.
5. Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 4-th ed. / Eds V. DeVita, S. Hellman, S. J. B. Rosenberg. — Philadelphia, 1993. — P. 2353.
6. Catimel G., Spielmann M., Dieras V. et al. // Semin. Oncol. — 1996. — Vol. 23, N 1. — Suppl. 1. — P. 24—27.
7. Catimel G., Spielmann M., Dieras V. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 24, N 1. — Suppl. 3. — P. 8—12.
8. Cavaletti G., Bogliun G., Crespi V. et al. // J. clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15, N 1. — P. 199—206.
9. Clinical Brochure (7/91) and Annual Report (3/91) of the U. S. National Cancer Institute (events: histopatological changes in peripheral nerve and brain in rats).
10. Ezzat A., Raja M. A., Berry J. et al. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8, N 7. — P. 663—667.
11. Forsyth P. A., Balmaceda C., Peterson K. et al. // J. Neurooncol. — 1997. — Vol. 35, N 1. — P. 47—53.
12. Gogas H., Shapiro F., Aghajanian C. et al. // Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 61, N 1. — P. 22—26.
13. Gore M. E., Rustin G., Slevin M. et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75, N 5. — P. 710—714.
14. Kohn E. C., Sarosy G. A., Davis P. et al. // Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 62, N 2. — P. 181—191.
15. Kudelka A. P., Winn R., Edwards C. L. et al. // Clin. Canc. Res. — 1996. — Vol. 2, N 8. — P. 1285—1288.
16. Langer C. J., Millenson M., Rosvold E. et al. // Semin. Oncol. — 1997. — Vol. 24, N 4. — Suppl. 12. — P. 81—88.
17. Lhomme C., Kerbrat P., Lejeune C. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 23, N 1. — Suppl. 12. — P. 48—54.
18. Management of Peripheral Neuropathy Associated With Taxol (paclitaxel) Injection. — New York, 1997.
19. Meerpohl H. G., Du-Bois A., Luck H. J. et al. // Semin. Oncol. — 1997. — Vol. 24, N 1. — Suppl. 2. — P. 17—22.
20. Pace A., Bove L., Aloe A. et al. // Ital. J. Neurol. Sci. — 1997. — Vol. 18, N 2. — P. 73—79.
21. Perry J. R., Warner E. // Neurology. — 1996. — Vol. 46, N 6. — P. 1596—1599.
22. Rowinsky E., Chaudhry V. // Neurotoxicity of Taxol. National Cancer Institute Workshop on Taxol and Taxus, Alexandria, Virginia, September 23—24, 1992. — P. 42—43.
23. Rowinsky E., Donehower R. Paclitaxel (Taxol) // New Engl. J. Med. — Vol. 332. — P. 1004—1014.
24. Schilling T., Heinrich B., Kau R. et al. // Oncology. — 1997. — Vol. 54, N 2. — P. 89—95.
25. Sparano J. A., Neuberg D., Glick J. H. et al. // J. clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15, N 5. — P. 1880—1884.
26. Stemmer S. M., Cagnoni P. J., Shpall E. J. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 14, N 5. — P. 1463—1472.
27. Taxol (paclitaxel) Injection Prescribing Information. — New York, 1997.
28. Tsavaris N., Kosmas C., Polyzos A. et al. // Paclitaxel (Taxol): Phase I/II trial of 1-hour infusion (Meeting abstract). Anti-Cancer Treatment. International Congress, 6-th. — Paris, february 6—9, 1996. — P. 100.
29. Wasserheit C., Frazee A., Oratz R. et al. // J. clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14, N 7. — P. 1993—1999.

Поступила 30.11.98 / Submitted 30.11.98

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616-006.04-033.2-08

И. Г. Комаров, Д. В. Комов, М. А. Гаврилко

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

НИИ клинической онкологии

Вопрос о тактике лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага до настоящего времени является предметом обсуждения. Большинство авторов отдают предпочтение применению полихимиотерапии, а также сочетанию нескольких методов лечебных воздействий. Указывают также на необходимость индивидуального подхода к лечению, зависящего от гистологической структуры опухоли, распространенности опухолевого процесса и других факторов [8—10].

В высшей степени неясна тактика лечения больных с метастатическим поражением шейных лимфоузлов без выявленного первичного очага. Очевидно, что

I. G. Komarov, D. V. Komov, M. A. Gavrillo

TREATMENT FOR METASTASIS OF UNKNOWN ORIGIN

Institute of Clinical Oncology

Treatment strategies for metastasis of unknown origin is a disputable problem. Most authors are in favor of polychemotherapy or combination-modality treatment. Treatment individualization with respect to tumor histology, disease advance and other factors is also of much importance [8-10].

There is much dispute about treatment strategies for cervical lymph node metastasis of unknown origin. The choice of treatment modality evidently depends upon patient performance status, supposed site of the primary, metastatic tumor morphology, disease advance. G.V.Falileyev and S.P.Fedotenko [12] recommend radiotherapy for poorly differentiated cancer and combination-modality treatment