

метроррагии, явившиеся показанием для оперативного лечения, и результаты гистологического исследования операционного материала, а также ткань эндометрия, полученная с помощью пайпеля после 3 мес гормональной терапии. Анализ данных представлен в табл. 3. Отсутствие морфологического эффекта было у 3 (20%) больных, получавших амиксин, и у 5 (50%), получавших только гормональную терапию, 3 из которых были оперированы через 1,5—2 мес от начала лечения. У больных опытной группы частичный эффект отмечался в 2 (13%) случаях и полное излечение — в 10 (26,6%), у больных контрольной группы — в 1 (10%) и в 4 (40%) соответственно. Причем нормализация менструальной функции, о чем свидетельствует двухфазный менструальный цикл, произошла у 6 (40%) больных только в группе с иммунотерапией.

Таким образом, полученные нами предварительные результаты позволяют сделать вывод, что предшествующая гормональному лечению иммунотерапия амиксином способствует нормализации ранее сниженных показателей интерферонового и иммунного статуса, сопровождается позитивными изменениями рецепторного статуса и приводит к более быстрому и полному клинико-морфологическому эффекту у больных ЖКГЭ позднего репродуктивного и пременопаузального периода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М., 1987.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616-006.04-085.277.3

С. В. Топчиева, В. А. Горбунова, М. Б. Бычков, Л. Ф. Романова,
Н. В. Любимова, Г. Б. Нью-Тян-Де

ЭТИОЛ (АМИФОСТИН) — НОВЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

За последние годы в современной онкологии значительно расширился арсенал химиотерапевтических препаратов. Однако развитие тяжелых побочных реакций вынуждает уменьшать дозы либо задерживать проведение очередного курса лечения, что снижает продолжительность эффекта и качество жизни больных. Недостаточный терапевтический эффект противоопухолевых лекарств связан с тем, что большинство из них не могут различать опухолевые и нормальные клетки и воздействовать выборочно на опухолевую ткань [3, 4].

Со времени зарождения и развития противоопухолевой химиотерапии предлагались различные способы предупреждения и уменьшения токсических эффектов. Однако

- Варданын Н. В., Николаева В. И., Попов В. Ф. // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. — М., 1990. — С. 15—16.
- Воронцова А. Л. // Экспер. онкол. — 1989. — Т. 11., № 6. — С. 49—54.
- Григорян С. С., Иванова А. М., Прицкер А. Д., Ершов Ф. И. Определение интерферонового статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях. — М., 1989.
- Григорян С. С., Иванова А. М., Хаджаев Ш. Х., Ершов Ф. И. // Вопр. вирус. — 1990. — № 1. — С. 61—64.
- Дегтярь В. Г. // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 1. — С. 122—126.
- Запорожан В. Н. // Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины. — М., 1987. — С. 12—18.
- Кузнецов В. П., Беляев Д. Л., Бабаянц А. А. // Журнал микробиол. — 1996. — № 5 — С. 104—109.
- Сергеев П. В., Ткачева Н. Ю., Карева Е. Н. // Акуш. и гин. — 1994. — № 5. — С. 6—8.
- Codegoni A. M., Landoni F. et al. // Cancer. — 1996. — Vol. 78, N 3. — P. 448—453.
- De-Cicco-Nardone, Rossiello F. et al. // Anticancer Res. — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 161—169.
- Scambia G., Panici P., Bataglia F. et al. // Cancer. — 1991 — Vol. 27, N 1. — P. 51—53.
- Sica G., Iacopino F., Lama G. et al. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 50, N 2. — P. 185—190.

Поступила 10.08.99 / Submitted 10.08.99

S.V.Topchiyeva, V.A.Gorbunova, M.B.Bychkov,
L.F.Romanova, N.V.Lyubimova, G.B.Nu-Tyan-De

ETHIOL (AMIFOSTINE), A NEW CYTOPROTECTOR TO BE USED WITH CYTOSTATIC THERAPY

Institute of Clinical Oncology

Many new agents were used in cancer chemotherapy over the last years. However, their severe side effects usually required dose reduction or delay in successive cycles which resulted in lower response to treatment and poorer quality of life. The low effectiveness of antitumor drugs may be due to their inability to distinguish neoplastic from normal cells and to act selectively on tumor tissues [3,4].

Various approaches were proposed to reduce the side effects and to protect the body from toxicities of antitumor therapy, but none could be considered universal selective cytoprotectors [1].

The cytoprotectors should meet certain requirements, i.e. they must reduce toxicity of chemo/radiotherapy without

не было найдено универсального метода для избирательной клеточной защиты [1].

В то же время существуют определенные требования к цитопротекторам, которые должны предотвращать или снижать токсичность химиотерапии или лучевой терапии, не оказывая отрицательного влияния на противоопухолевый эффект. Они должны активно защищать клетки и системы организма от действия различных цитостатических агентов, обладать минимальными побочными свойствами и быть удобными в использовании. В ряду известных цитопротекторов до настоящего времени не было универсального вещества, обладающего полиорганный защитой [2].

Этиол (амифостин, этиофос, гаммафос, WR 2721) — S-2 (3-аминопропил)-амино) этилфосфотиоидная кислота) — новый перспективный цитопротектор, избирательно защищающий нормальные клетки как от острой, так и от кумулятивной токсичности, вызванной цитотоксической и лучевой терапией. Этот органический тиофосфат был выбран в США среди 4400 потенциальных протекторов как наиболее эффективный и безопасный [1, 6].

Этиол — это пролекарство (неактивная форма WR 2721), которое, активируясь в капиллярах и концентрируясь в нормальных тканях, дефосфорилируется в организме до активного метаболита WR 1065 — свободного тиола — посредством щелочной фосфатазы [7].

In vitro было установлено, что активный метаболит (свободный тиол) осуществляет следующие биохимические реакции [1]:

- предохраняет от повреждения связанные с ДНК структуры путем связывания с цитостатиком и разрушения сшивок между ним и молекулой ДНК,
- связывает свободные радикалы,
- инактивирует активные субстанции за счет образования тиоэфирных конъюгатов,
- присоединяется к позитивно заряженным ионам углерода,
- является донатором кислорода для биохимической репарации ДНК.

Клинические фармакокинетические исследования показали, что этиол быстро высвобождается из плазмы и лишь менее 10% остается в плазме спустя 6 мин после введения препарата, быстро метаболизируется до активного метаболита — свободного тиола WR 1065. Дисульфид WR 3327 — последующий неактивный метаболит. Пиковая концентрация в плазме активного метаболита WR 1065 во время 15-минутной инфузии достигает 35 ммоль/л. Менее 4% этиола и его метаболитов экскретируется мочой. Дифференцированное превращение этиола в активный тиол в нормальных клетках почки сопряжено с более высокой активностью щелочной фосфатазы на мембране нормальной клетки, более высокой pH и лучшей васкуляризацией нормальных тканей по сравнению с опухолевыми. Этиол накапливается в нормальных клетках, что приводит к развитию в них состояния приобретенной лекарственной резистентности, т. е. предупреждает токсичность, не оказывая влияния на противоопухолевую активность цитостатиков [6].

В контролируемых экспериментальных исследованиях этиол продемонстрировал способность защищать мышей, обезьян и собак от летальных доз радиации. Интерес

diminishing the antitumor effect, actively protect cells and systems from various cytostatics, induce little or no adverse reactions and be easily applicable. There were no universal cytoprotectors to provide polyorganic protection so far [2].

Ethiol (amifostine, ethiofos, gammafos, WR 2721), S-2 (3-aminopropyl)-amino) ethylphosphorothioic acid, is a new promising selective protector of normal cells from both acute and cumulative toxicities induced by cytostatic and radiation therapies. This organic thiophosphate was screened in the USA as the most effective and safest from a total of 4,400 potential cytoprotectors [1,6].

Ethiol is a prodrug (inactive form of WR 2721) activated in capillaries and concentrated in normal tissues to undergo dephosphorylation to active metabolite WR 1065 (free thiol) under the effect of alkaline phosphatase [7].

In vitro the active metabolite (free thiol) [1]:

- protects DNA-linked structures by binding to cytostatics and destroying the cytostatic-DNA bridge;
- binds free radicals;
- inactivates active substances due to generation of thioester conjugates;
- joins with positively-charged carbon ions;
- provides oxygen for DNA biochemical repair.

Clinical pharmacokinetic study showed ethiol to be rapidly cleared from blood plasma (less than 10% of dose being detected in plasma at 6 min after administration), rapidly metabolized to an active form, i.e. free thiol WR 1065. Disulfide WR 3327 is the next inactive metabolite. WR 1065 peak plasma concentration during a 15-min infusion reaches 35 mmol/l. Less than 4% of ethiol and its metabolites are excreted in urine. Ethiol transformation into active thiol in normal renal cells is associated with increased alkaline phosphatase activity on normal cell membranes, higher pH and greater vascularity of normal as compared with tumor tissue. Ethiol is accumulated in normal cells and enhances their drug resistance, i.e. prevents drug toxicity without reducing cytostatic activity [6].

In controlled experimental study ethiol demonstrated the protective ability against lethal-dose radiation in mice, monkeys and dogs. The interest to ethiol as a potential cytoprotector in cancer chemotherapy increased considerably due to the discovered ability to protect normal tissues from cytotoxicity of DNA-binding drugs (classical alkylating agents such as cyclophosphamide, and non-classical drugs such as platinum complexes, mitomycin C and others) [17].

By now ethiol have been studied with several cytostatics (alkylating agents, platinum complexes, anthracyclines, mitomycin etc.) including high-dose regimens in a broad range of solid tumors such as non-small cell lung carcinoma, head and neck tumors, testicular seminoma, breast carcinoma, melanoma, ovarian carcinoma, [6,17].

J.Schiller et al. [18] reported results of phase II study of ethiol in combined chemotherapy with cisplatin and vinblastine in stage IV non-small cell lung carcinoma. The study was performed in 25 patients receiving cisplatin, 120 mg/m², day 1 + vinblastine, 5 mg/m², days 1, 8, 15 and 22 + ethiol 740—910 mg/m². Ethiol reduced significantly the chemotherapy toxicity. 13 (52%) patients received 4 or more therapy cycles. Only 1 (7.6%) of the 13 patients presented with a 40% and

к этиолу как потенциальному цитопротектору при химиотерапии злокачественных опухолей значительно возрос, когда было обнаружено, что он выборочно защищает опухолевые ткани от цитотоксичности ДНК-связывающих химиотерапевтических средств (классических алкилирующих агентов, таких, как циклофосфан, и неклассических, таких, как, производные платины, митомицин С и др.) [17].

На настоящий момент эффективность этиола изучена при химиотерапии с использованием различных цитостатиков (алкилирующих агентов, производных платины, антрациклинов, митомицина и др.) при широком спектре солидных опухолей: немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, семинома яичка, рак молочной железы, меланома, рак яичников, в том числе при высокодозной химиотерапии [6, 17].

J. Schiller и соавт. [19] доложили результаты II фазы исследования влияния этиола на эффективность и токсичность комбинированной химиотерапии цисплатином и винбластином при немелкоклеточном раке легкого IV стадии. В исследование было включено 25 больных, получавших лечение по схеме: цисплатин, 120 мг/м² в 1-й день + винбластин, 5 мг/м² в 1, 8, 15-й и 22-й дни + этиол, 740 — 910 мг/м². Было отмечено, что этиол значительно снижает токсичность режима химиотерапии. 13 (52%) больным было проведено по 4 курса лечения и более. Только у 1 (7,6%) из 13 было зарегистрировано снижение клиренса креатинина на последнем курсе на 40% и более. У 16 (64%) из 25 больных был отмечен частичный эффект, у 3 (12%) из 25 — стабилизация. Медиана выживаемости составила 17 мес. В течение первого года 64% больных оставались живы. Таким образом, было сделано заключение, что этиол не влияет на противоопухолевую активность цитостатиков и не снижает эффективность и медиану выживаемости.

При изучении различных цисплатинсодержащих режимов у больных с диссеминированной меланомой предварительное введение этиола значительно снижало частоту нейропатий и повышало кумулятивную дозу цисплатина с 350 до 635 мг/м² ($p = 0,0001$) [15].

В последние годы пристальное внимание уделяется новым цитостатикам из группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел), основной лимитирующей токсичностью которых является гематологическая, несколько меньше нейротоксичность. D. Gillian и соавт. [9] опубликовали данные рандомизированного исследования *in vivo* по изучению влияния этиола на противоопухолевую активность таксола. Экспериментальные исследования проводились на иммунодефицитных Severe Combined immune-deficient, scid-мышьях с перевитыми клетками человеческой опухоли яичников (модель 2780). Таксол в дозе 27 мг/кг вводили внутривенно с этиолом и без него в дозах 100 — 200 мг/кг. Авторы обнаружили увеличение выживаемости до 76 дней (с 83 до 100%) в группе с этиолом по сравнению с контрольной (с 17 до 33%) и сделали вывод, что этиол не влияет на взаимодействие цитостатика и опухоли и вследствие этого не снижает эффективность противоопухолевых препаратов.

Интерес представляет применение этиола при лучевой терапии, поскольку при использовании гамма- и рентгеновского излучения отмечалось значительно меньшее число осложнений (мукозитов и дерматитов). В связи с этим использование этиола позволило повышать суммарную

greater fall in creatinine clearance during the last cycle. Partial response was achieved in 16/25 (64%) and disease stabilization in 3/25 (12%) cases. Median survival was 17 months. 64% of the patients survived the first year of treatment. The conclusion was made that ethiol did not interfere with cytostatic antitumor activity, response to treatment or median survival.

In a variety of cisplatin-containing regimens for disseminated melanoma preventive administration of ethiol led to a significant reduction in the rate of neuropathy and allowed cisplatin cumulative dose to be increased from 350 to 635 mg/m² ($p=0.0001$) [15].

Over the last years the investigators focussed on taxane cytostatics (paclitaxel, docetaxel) with hematological and (to a lower degree) neurological limiting toxicities. D. Gillian et al. [9] published results of a randomized *in vivo* study of ethiol and taxol effect on human ovarian carcinoma xenografts in the severe combined immunodeficient scid mouse (model 2780). Taxol at 27 mg/kg was administered intraperitoneally with or without ethiol at 100–200 mg/kg. The authors reported an increase in survival time up to 76 days (83% to 100%) in the ethiol group versus control (17% to 33%) and made the conclusion that ethiol did not interfere with antitumor activity of the cytostatic in question.

Of much interest is ethiol administration in radiation therapy. A significant reduction in radiation (gamma- and x-ray) mucositis and dermatitis was observed as a result of ethiol therapy. The ethiol administration allowed escalation of the total dose to achieve maximum tumor injury [8]. Several studies of ethiol effect on response to therapy of patients with cervical carcinoma [14], head and neck tumors [16] demonstrated the drug to reduce radiotherapy toxicity and to preserve its antitumor effect. T. Liu et al. [12] reported that radiotherapy with or without ethiol at 340 mg/m² for 15 min before irradiation in patients with rectal cancer resulted in response 45% vs 40%, median survival 15 months vs 12.6 months, respectively.

G. Kemp et al. [11] reported results of an international multicenter randomized study of ethiol cytoprotective effect in patients with ovarian cancer receiving cisplatin (P) 100 mg/m² + cyclophosphamide (C) 1000 mg/m². The patients entered in the study (242) were stratified into groups to receive (122) ethiol at 910 mg/m² (CP+E) or the CP therapy without ethiol (120). The ethiol group demonstrated a lower chemotherapy toxicity (table 1).

As seen 68% of the controls and 55% of patients from the ethiol group presented with neurotoxicity which required treatment withdrawal in 2 cases from the control group. Mean stay in the hospital in the groups with/without ethiol was 71 vs 258 days, respectively ($p=0.009$). The prevention of adverse events allowed escalation of cisplatin cumulative dose (550 mg/m² in the ethiol group vs 500 mg/m² in the control). Ethiol produced no effect on tumor response to cisplatin+cyclophosphamide therapy (cf. 36.9% in the ethiol group and 28.3% in the control). Median survival was 31 months in both groups. Ethiol side effects were nausea and vomiting (1%).

G.T. Budd et al. [5] published results of a randomized clinical study of carboplatin with and without ethiol. The patients were stratified into two groups to receive carboplatin at 500 mg/m² or carboplatin at the same dosage plus ethiol at 910 mg/m² prior to chemotherapy. Degree and duration of

дозу излучения с целью получения наибольшего опухолевого эффекта [8]. Проведен ряд исследований по изучению влияния этиола на эффективность лучевой терапии при раке шейки матки [14], опухолях головы и шеи [16], показавших уменьшение токсичности и сохранение эффекта. В исследовании Т. Liu и соавт. [12] эффективность лучевой терапии с этиолом (340 мг/м² в течение 15 мин перед облучением) и без него у больных раком прямой кишки составила 45 и 40%, медиана выживаемости — 15 и 12,6 мес соответственно [11].

G. Kemp и соавт. [11] сообщили результаты международного мультицентрового рандомизированного исследования этиола в качестве цитопротектора у больных раком яичников, получавших лечение по схеме: 100 мг/м² цисплатина (Р) + 1000 мг/м² циклофосфана (С). В исследование было включено 242 больных: 122 больных 1-й группы получили лечение на фоне 910 мг/м² этиола (Э) (СР + Э), 120 больных 2-й группы лечились без этиола (СР). Была отмечена более низкая токсичность химиотерапии в группе с этиолом (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 68% больных контрольной группы и у 55% в группе с этиолом были отмечены проявления нейротоксичности, вследствие которой 2 больных контрольной группы прервали лечение. Число дней госпитализации в группе с этиолом и без него составило соответственно 71 и 258 ($p = 0,009$). Предупреждение нежелательной токсичности позволило повысить кумулятивную дозу цисплатина (550 мг/м² в группе с этиолом и 500 мг/м² в контрольной).

Т а б л и ц а 1

Токсичность комбинации СР с этиолом и без него при раке яичников

Toxicity of CP combination with/without ethiol in ovarian cancer

Токсичность	Критерии	СР + Э (n = 122)	СР (n = 120)	p
Гематологическая / Hematological	Фебрильная нейтропения и/или инфекционные осложнения Febrile neutropenia and/or infectious complications	11/111(10%)	25/118(21%)	0,019
	IV степень нейтропении, не восстанавливаются к 22-му дню лечения Grade IV neutropenia, no recovery by day 22 of treatment	43/98(44%)	64/99(65%)	0,004
Нефротоксичность / Nephrotoxicity	Прекращение химиотерапии вследствие снижения клиренса креатинина более чем на 40% (последующий курс) Chemotherapy withdrawal due to a fall in creatinine clearance >40% (next cycle)	16/120(13%)	35/117(30%)	0,002
	Отсрочка очередного курса вследствие снижения клиренса креатинина Delay in the next cycle due to fall in creatinine clearance	5%	15%	0,014
Нейротоксичность/ Neurotoxicity	Общее число случаев Total No. of cases	67/122(55%)	81/120(68%)	0,045
	Снижение дозы или прекращение химиотерапии вследствие ототоксичности Dose reduction or chemotherapy withdrawal due to ototoxicity	11/112(10%)	19/120(16%)	0,108 (незначимо)
Toxicity	Criteria	СР + Э (n=122)	СР + Э (n=120)	p

Примечание. В числителе — число случаев осложнений, в знаменателе — общее число наблюдений.

Note. Numbers in the numerator are cases with complications, numerals in the denominator are total numbers of cases.

grade III—IV granulocytopenia and thrombopenia was lower in the ethiol (12%) group than in the no ethiol group (20%).

The known ethiol side effects are as follows.

1. Hypotension as a fall in systolic pressure appears within the first 10—13 min of 15-min infusion to last 5 min on the average. The clinical symptoms are countered rapidly with intravenous liquid infusions and alteration of the patient's position. This side effect is observed in 57% of cases.

2. Nausea and vomiting are frequent events (96%). Ethiol increases the risk of mild to moderate nausea/vomiting on the day of treatment counterable with antiemetics and has no effect on delayed nausea/vomiting.

3. Other adverse events associated with ethiol are:

- face redness/heat sensation, 39%;
- shiver/chill sensation, 25%
- giddiness, 11%;
- somnolence, 4%;
- hiccough, 4%;
- sneeze, 4%.

4. Hypocalcemia is an extremely rare event.

5. Mild allergic reactions ranging from skin rash to shiver.

Ethiol at the recommended dose (740-910 mg/m²) is administered by intravenous drip for 15 min immediately before cytostatic therapy. Longer administration increases the risk of adverse events. Antiemetics are strongly recommended. Arterial pressure should be monitored during ethiol treatment. As there is little experience of ethiol treatment in patients with

T a b l e 1

Этиол не оказал влияния на противоопухолевую эффективность режима цисплатин + циклофосфан: 36,9% в группе с этиолом, 28,3% в контрольной. Медиана выживаемости составила 31 мес в обеих группах. Побочные эффекты этиола выражались в тошноте и рвоте (1%).

G. T. Budd и соавт. [5] сообщили результаты рандомизированного клинического исследования по использованию карбоплатина с этиолом и без него. 1-я группа больных получала химиотерапию карбоплатином в дозе 500 мг/м², 2-я группа — карбоплатин в той же дозе, но с цитопротективной целью предварительно вводили этиол в дозе 910 мг/м². При анализе результатов исследования было отмечено, что степень и продолжительность гранулоцитопении и тромбоцитопении III—IV степени во 2-й группе была меньше (12%), чем в 1-й группе (20%).

При этом этиол обладает рядом побочных эффектов.

1. Гипотензия, проявляющаяся преходящим снижением систолического кровяного давления. Средняя продолжительность гипотензии 5 мин, время появления — первые 10—13 мин при 15-минутном введении. Клинические симптомы быстро ликвидируются соответствующим изменением положения тела и при помощи внутривенных инфузий жидкости. Встречается в 57% случаев.

2. Тошнота и/или рвота являются частыми явлениями (96%). Этиол повышает вероятность слабой или умеренной тошноты/рвоты в день лечения, купирующихся введением антиэметиков, и не влияет на отсроченную тошноту и рвоту.

3. Другими побочными эффектами, появляющимися во время или после введения этиола, были:

- покраснение лица/ощущение тепла, 39%,
- озноб/ощущение холода, 25%,
- головокружение, 11%,
- сонливость, 4%,
- икота, 4%,
- чиханье, 4%.

4. Гипокальциемия (исключительно редкое осложнение).

5. Слабовыраженные аллергические реакции, варьирующие от кожной сыпи до озноба.

Рекомендуемая доза этиола (740—910 мг/м²) должна вводиться внутривенно капельно в течение 15 мин непосредственно перед цитостатиком. Более длительное введение способствует учащению побочных реакций. Необходимо использование антиэметиков. Во время лечения этиолом следует мониторировать артериальное давление. Так как опыт применения у пациентов с почечными или печеночными нарушениями, а также у детей и пациентов старше 70 лет недостаточен, применение этиола у больных этих групп не рекомендуется [7].

В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН изучалась эффективность этиола в качестве протектора гематологической и негематологической токсичности. Было проведено лечение 10 больных раком яичников III—IV стадии по схеме: 400 мг/м² карбоплатина + 600 мг/м² циклофосфана + 740 мг/м² этиола в виде 15-минутной инфузии перед каждым введением цитостатиков. Циклы лечения повторяли каждые 28 дней. Критериями для включения больных в исследование были:

1. Возраст 18—65 лет.

2. Гистологически подтвержденный эпителиальный рак яичников.

renal or hepatic abnormalities as well as in children and patients above 70 years of age it is not advised to administer ethiol to these categories of patients [7].

Ethiol as a protector of hematological and non-hematological toxicities was studied at the Chemotherapy Department of BMCRC, RAMS. 10 patients with stage III—IV ovarian cancer received treatment consisting of carboplatin 400 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² + ethiol 740 mg/m² as a 15-min infusion before every cytostatic administration. The treatment cycles were repeated every 28 days. Inclusion criteria were:

1. Age 18 to 65 years.
2. Histologically verified epithelial cancer of ovaries.
3. Recurrent or stage III-IV ovarian cancer with measurable macroscopic residual disease.
4. No previous chemotherapy.
5. ECOG performance status 0-2.
6. Adequate bone marrow reserves (neutrophils > 1,500; platelets > 100,000; Hb > 12 g/dl).
7. Satisfactory hepatic and renal functions (within 1.5 normal).
8. Life expectancy not less than 16 weeks.
9. Patient's informed consent to participate.

A total of 46 ethiol containing chemotherapy cycles were performed. Response to treatment was evaluated in accordance with WHO recommendations. To avoid adverse reactions dexamethason 20 mg and antiemetic navoban 5 mg by intravenous drip were administered prior to ethiol. Ethiol adverse events were moderate and appeared during or immediately after ethiol infusion. The adverse reactions did not require special therapy, dose correction or drug withdrawal. Ethiol side effects for the 46 chemotherapy cycles were nausea/vomiting (36.9%), heat sensation (13.4%), shiver (4.3%), hiccough (4.3%), sneeze (6.5%), somnolence (6.5%), hypotension (0%).

Toxicity of the carboplatin + cyclophosphamide therapy supplemented with ethiol was moderate (table 2).

Dose reduction due to hematological toxicity was not required in any of the cases. There were no cases presenting with febrile neutropenia, requiring antibacterial therapy or longer stay in hospital.

Gastrointestinal toxicity as moderate (grade I-II) nausea and vomiting occurred on ethiol therapy and disappeared without treatment.

Neurotoxicity: none.

Nephrotoxicity: none. Serum (2 microglobulin variation as measured by radioisotope assay was within 1.5-2 normal, i.e. clinically not significant, creatinine clearance and serum creatinine were within normal.

Cardiotoxicity was assessed in accordance with requirements of the international protocol by clinical pattern and echo-CG of the heart and large vessels. None of the cases presented with abnormal myocardial contractility. Ejection fraction (EF) was 74%±5%, no hemodynamic changes, stroke volume (SV) was 98.8±15.9 ml. After polychemotherapy cessation the patients' clinical signs, myocardial contractility and central hemodynamic tests remained within normal and demonstrated no significant difference from baseline values, cf. EF 70%±4%, SV 88.8±18.6 ml.

Objective response to the combination of carboplatin and cyclophosphamide plus ethiol was achieved in 6 (60%) cases including 30% of complete and 30% of partial responses.

3. Рецидив рака яичников или III—IV стадии болезни с измеряемыми, макроскопически определяемыми остаточными проявлениями болезни.

4. Отсутствие предшествующей химиотерапии.

5. Общее состояние по ECOG 0—2.

6. Адекватные резервы костного мозга (абс. число нейтрофилов > 1500 , тромбоцитов $> 100\,000$, $Hb > 12$ г/дл).

7. Удовлетворительная печеночная и почечная функции (в пределах 1,5-кратного увеличения от нормальных показателей).

8. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 16 нед.

9. Подписанное согласие больного на участие в исследовании.

Всего было проведено 46 курсов химиотерапии на фоне этиола. Эффективность лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. За час до введения первой дозы этиола с целью предупреждения побочных реакций исследуемого препарата вводили 20 мг дексаметазона и 5 мг антиэметика навобана внутривенно капельно. Побочные эффекты этиола были умеренными и возникали во время или сразу после инфузии этиола. Купировались самостоятельно и не требовали сопутствующей терапии, коррекции дозы или отмены испытуемого препарата.

Побочные эффекты этиола (на 46 курсов) составили: тошнота/рвота 36,9%, чувство жара 13,4%, озноб 4,3%, икота 4,3%, чиханье 6,5%, сонливость 6,5%, гипотензия 0%.

Токсичность комбинации карбоплатин + циклофосфан на фоне этиола была умеренной (табл. 2).

Редукций доз вследствие гематологической токсичности не было ни у одной больной. Также не было случаев фебрильной нейтропении и использования антибактериальных препаратов, продления госпитализации больных.

Гастроинтестинальная токсичность в виде тошноты и рвоты были умеренными (I—II степени), возникали на фоне введения этиола, купировались самостоятельно.

Нейротоксичности не отмечено.

Нефротоксичности не было зарегистрировано ни у одной больной. Колебания β_2 -микроглобулина сыворотки крови, определяемого радиоизотопным методом, у всех больных были в пределах 1,5—2 норм, что клинически незначимо, клиренс креатинина и креатинин сыворотки крови были в пределах нормы.

Кардиотоксичность (изучалась по условиям международного протокола) оценивали клинически и с помощью ультразвукового исследования (ЭхоКГ) сердца и крупных сосудов. Ни у одной больной исходно не было выявлено нарушений сократительной способности миокарда. Фракция выброса (ФВ) составляла $74 \pm 5\%$, случаев гемодинамических изменений не было; ударный выброс (УВ) — $98,8 \pm 15,9$ мл. После окончания полихимиотерапии клинические признаки и показатели сократительной способности миокарда и центральной гемодинамики оставались в пределах нормы и достоверно не отличались от исходных: ФВ — $70 \pm 4\%$, УВ — $88,8 \pm 18,6$ мл.

Комбинация карбоплатина с циклофосфаном на фоне этиола оказалась эффективной у 6 (60%) больных. При этом было отмечено 30% полных и 30% частичных регрессий опухолей.

Полученные результаты показали, что на фоне этиола возможно проведение многократных повторных курсов

These results suggest that the addition of ethiol allows repeated cycles of chemotherapy with carboplatin and cyclophosphamide to be performed by the same dosage and schedule without evidence of cumulative organic toxicity [10].

Basing on the published data [6,7,13] and our own small experience we may make the following conclusions.

1. Ethiol does not reduce cytostatic antitumor activity.

2. Chemotherapy including platinum complexes and cyclophosphamide has no adverse reactions if supplemented with ethiol.

3. Ethiol side effects are moderate, transient, require no therapeutic correction and are not limiting toxicities.

4. Ethiol reduced significantly all types of organic toxicity associated with platinum chemotherapy.

5. There was a decreasing trend in the rate and severity of hematological toxicity.

6. Ethiol treatment allows full-volume chemotherapy without cytostatic dose reduction or increase in intercycle intervals.

7. There were no cases of febrile neutropenia and/or prolongation of stay in hospital after ethiol therapy.

8. Ethiol reduces cumulative toxicity of platinum chemotherapy in patients with ovarian cancer.

9. Ethiol may be administered together with chemotherapy to cancer patients with chronic cardiac, hepatic, renal and other pathology as well as in cases with organic toxicity as a result of previous treatment.

10. Ethiol improves patients' quality of life during cytostatic chemotherapy.

In summary, the published data and our own observations suggest that ethiol is a reliable tool to counter complications associated with cancer chemotherapy.

химиотерапии карбоплатином и циклофосфаном с сохранением курсовых доз и интервалов между введениями при отсутствии признаков кумулятивной органической токсичности [10].

На основании обзора данных литературы [6, 7, 13] и небольшого собственного опыта по применению этиола можно отметить, что этиол обладает следующими свойствами:

Таблица 2

Гематологическая токсичность (в %)
Hematological toxicity (%)

Table 2

Вид токсичности	Степень		
	I—II	III	IV
Нейтропения Neutropenia	93,6	34,7	15,2
Тромбоцитопения Thrombopenia	32,5	—	—
Анемия Anemia	93,4	8,6	—
Toxicity	I—II	III	IV
	Grade		

1. Не снижает противоопухолевого действия цитостатиков.
 2. Химиотерапия по схемам, включающим производные платины и циклофосфан, на фоне применения этиола переносится без выраженных побочных эффектов.
 3. Побочные эффекты от применения этиола умеренные, непродолжительные, не требуют лекарственной коррекции и не лимитируют использование препарата.
 4. При использовании этиола во время проведения химиотерапии с включением препаратов платины значительно снижается число случаев всех видов органной токсичности.
 5. Отмечается тенденция к снижению частоты и тяжести гематологической токсичности.
 6. Применение этиола позволяет проводить курсы химиотерапии в полном объеме, без редукций доз цитостатиков и увеличения интервалов между курсами.
 7. При использовании этиола не отмечено случаев фебрильной нейтропении и/или продления госпитализации больных.
 8. Этиол показан для применения в клинической онкологии для снижения кумулятивной токсичности при проведении химиотерапии с включением производных платины у больных раком яичников.
 9. Применение этиола на фоне химиотерапии показано больным с хроническими сопутствующими заболеваниями сердца, печени, почек и др., а также в случаях органной токсичности, вследствие проводимого ранее лечения.
 10. Препарат улучшает качество жизни больных во время проведения цитостатической химиотерапии.
- Таким образом, имеющиеся данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют, что этиол является надежным средством в борьбе с осложнениями при химиотерапии злокачественных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бычков М. Б. Этиол (амифостин) — препарат для профилактики различных видов токсичности при химиотерапии злокачественных опухолей. Симпозиум по онкоурологии. — М., 1998. — С. 16-18.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616-006.34.04-08

А. Т. Амирасланов, Н. В. Касумов, Э. Э. Ибрагимов,
А. Ю. Казиев, А. А. Амирасланов

К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ САРКОМАМИ

Кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, Баку

Первичные злокачественные опухоли костей составляют относительно небольшую долю в структуре всех злокачественных новообразований человека, но в связи с тяжестью клинического течения и реакцией на различные виды терапии они занимают важное в практическом отношении место [5].

2. Материалы симпозиума «Этиол — открытие новой галактики». — Хургада, 1999.
3. Переводчикова Н. И. Противоопухолевая химиотерапия (справочник). — М. 1996. — С. 3—5.
4. Трапезников Н. Н., Поддубная И. Н. Справочник по онкологии. — М., 1996. — С. 86.
5. Budd G., Bukowsky R., Murthy S. et al. //Proc. Am. Soc. Cancer Oncol. — 1994. — Vol. 13. — Abstracts 1524. — P. 442.
6. Caroline M., Spencer C., Goa K. //Drugs. — 1995. — Vol. 50, N 6. — P. 1002—1003.
7. Vijgh W., Peters G. //Seminars Oncol. — 1994. — Vol. 21, N 5. — Suppl. 11. — P. 2—7.
8. Davidson D., Grenan M., Sweeney T. //J. clin. Oncol. — 1980. — Vol. 4. — P. 309—320.
9. Gillian D., Charles W., Marialouisa H. et al. //Seminars Oncol. — 1996. — Vol. 23. — P. 35—39.
10. Gorbounova V., Bychkov M., Topchieva S. //Int. Congress of Anti-Cancer Treatment, 8-th. — Paris, 1998. — Vol. 241. — Abstracts — P. 45.
11. Kemp G., Rose P., Lurain J. et al. //J. clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2101—2112.
12. Liu T., Liu Y., He S. et al. //Cancer. — 1992. — Vol. 69. — P. 2820—2825.
13. Lynn M., William E., Neal J. //Seminars Oncol. — 1992. — Vol. 19. — P. 742—751.
14. Mitsunashi N., Takahashi I., Myaishi K. et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 26. — P. 407—411.
15. Mollman J., Glover D., Hogan W., Furman R. //Cancer. — 1988. — Vol. 61. — P. 2192—2195.
16. Niibe H., Takashi I., Mitsunashi N. et al. //Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi. — 1985. — Vol. 20. — P. 984—993.
17. Phillips T. L., Yuhas J. M., Wasserman T. H. Differential protection against alkylating agent injury in tumor and normal tissues. — New York, 1983. — P. 735—748.
18. Schiller J., Storer B., Frank G. et al. //Proc. Am. Soc. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 14. Abstracts 1084. — P. 356.

Поступила 09.09.99 / Submitted 09.09.99

A. T. Amirasanov, N. V. Kasumov, E. E. Ibragimov,
A. Yu. Kaziyeu, A. A. Amirasanov

TO THE TREATMENT FOR BONE SARCOMA

Chair of Oncology, N. Narimanov Medical University of Azerbaijan, Baku

Primary bone malignancies though accounting for a rather small percentage of human malignancies present a great clinical problem due to severe clinical course and poor response to various treatments [5].