

2. После пробных лапаротомий, произведенных в общехирургических стационарах по поводу осложненного рака сигмовидной кишки, показаны детальное дообследование больных в специализированных учреждениях и повторная лапаротомия с целью выполнения радикальных операций.

3. Отдаленные результаты лечения после повторных радикальных операций у больных раком сигмовидной кишки вполне удовлетворительные, что доказывает целесообразность повторных лапаротомий.

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616-006.884-085.28

С.А.Тюляндин, Р.Ю.Насырова, М.Б.Стенина,
Н.Ю.Сидорова, А.В.Хлебнов, С.В.Лепков, Н.В.Любимова,
Е.Д.Миньков, Д.З.Купчан, Е.А.Соловьева,
А.М.Гарин

Гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор при совместном применении с комбинированной химиотерапией карбоплатином и ифосфамидом у больных с диссеминированной семиномой

НИИ клинической онкологии

Семинома — первая опухоль, при которой была доказана эффективность цитостатиков (сарколизин, мелфалан). Химиотерапия обычно используется у больных с диссеминированным процессом или в случае рецидива после проведенного лучевого лечения. С момента появления цисплатина результаты химиотерапии диссеминированных семином непрерывно улучшались. При использовании наиболее популярных комбинаций PVB, VAB-6, BEP полные регрессии опухоли отмечаются у 75-85 % больных [1, 7, 11]. Результаты лечения в значительной степени зависят от степени распространения болезни, а также от ранее проведенного облучения. По данным ВОИЦ [1], у больных со значительной степенью распространения сеиномы показатель 5-летней выживаемости составил 65 %. Эта цифра не отличается от данных S.Saxman и соавт. [12], которые сообщили о 2-летней выживаемости 57 % больных при аналогичном распространении сеиномы. Приведенные выше результаты показывают, что 35-40 % таких больных не удастся излечивать при использовании комбинаций противоопухолевых препаратов с включением цисплатина.

В отделении клинической фармакологии ВОИЦ проводится изучение комбинации карбоплатина и ифосфамида — двух наиболее эффективных препаратов при лечении диссеминированной сеиномы. Планом исследования предусматривается эскалация дозы карбоплатина с целью повышения эффективности терапии. Основными побочными эффектами двух изучаемых пре-

S.A.Tjulandin, R.Yu.Nasirova, M.B.Stenina, N.J.Sidorova, A.V.Khlebnov, S.V.Lepkov, N.V.Ljubimova, E.D.Minkov, D.Z.Kupchan, E.A.Solovjeva, A.M.Garin

Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor as an Adjunct to Combination Chemotherapy with Carboplatin plus Ifosfamide in Advanced Seminoma Patients

Research Institute of Clinical Oncology

Seminoma is one of the most chemosensitive tumors. The chemotherapy is usually undertaken in patients with disseminated disease or relapse after radiotherapy. Results of the chemotherapy for disseminated seminoma have been continuously improved due to administration of cisplatin. The use of the most popular combinations, such as PVB, VAB-6, BEP results in complete tumor response in 75-85% of patients [1, 7, 11]. The treatment results depend considerably on the disease extent, as well as on irradiation given previously. By data of the AUCRC [1] the 5-year survival in patients with advanced seminoma is 65%. The percent does not differ from the data by S.Saxman et al. [12] who report a 57% 2-year survival in cases of similar tumor extent. The above-mentioned results show that cisplatin-based combination chemotherapy fails in 35-40% of advanced seminoma patients.

A study of carboplatin plus ifosfamide combination as the most effective drugs in treatment for disseminated seminoma is carried out at the Clinical Pharmacology Department of the AUCRC. Cisplatin dose escalation is undertaken to increase efficacy of the chemotherapy. The main expected adverse effects of the drugs are neutropenia and thrombocytopenia. We use granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to reduce duration and severity of the neutropenia. The GM-CSF is a glycoprotein stimulating production of mature neutrophils and macrophages from progenitor cells and their functional ac-

паратов являются нейтропения и тромбоцитопения. Для сокращения продолжительности и глубины нейтропении мы используем гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). ГМ-КСФ — это гликопротеин, стимулирующий образование зрелых нейтрофилов и макрофагов из клеток-предшественников и их функциональную активность [2]. Человеческий рекомбинантный ГМ-КСФ в клинических исследованиях показал возможность сокращать длительность нейтропении и инфекционных осложнений после проведенной химиотерапии [4, 5]. Меньшая опасность развития глубокой и длительной нейтропении позволила увеличить дозы противоопухолевых препаратов при проведении химиотерапии у больных с опухолями яичка с плохим прогнозом [6]. В данной работе проанализированы переносимость и влияние ГМ-КСФ на гематологическую токсичность проводимой химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены больные с гистологически подтвержденной семиномой с плохим прогнозом. Критериями плохого прогноза являлись следующие признаки: наличие опухоли в забрюшинном пространстве размером более 10 см, множественные метастазы в легких с минимальным размером хотя бы одного из них более 3 см, метастазы в лимфоузлах средостения размером более 5 см, верифицированный плеврит, метастазы в печени или скелете, рецидив или прогрессирование болезни после ранее проведенной лучевой терапии или химиотерапии без включения цисплатина. Критериями включения были общее удовлетворительное состояние, число нейтрофилов более $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$, уровень билирубина не более 20 мкмоль/л и креатинина не более 120 мкмоль/л . Пациенты с наличием α -фетопротеина (АФП), метастазами в головной мозг и сопутствующими тяжелыми заболеваниями, получавшие ранее производные платины, в исследование не включались. Каждый больной давал письменное согласие на проведение данного лечения.

Пациенты получали параплатин (карбоплатин для инъекций фирмы "Bristol-Myers-Squibb", США) и голоксан (ифосфамид фирмы "Asta Pharma" Германия). Карбоплатин вводили в дозе 400 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 40 мин в 1-й день, ифосфамид в дозе 3 г/м^2 внутривенно капельно в течение 2 ч во 2-й и 3-й дни лечения. Для профилактики цистита от введения ифосфамида использовали урометоксан (месна фирмы "Asta Pharma", Германия) в дозе 1200 мг внутривенно струйно одновременно с введением ифосфамида и через 4 ч и 8 ч после его прекращения. ГМ-КСФ ("Sandoz Pharma LTD", Швейцария и "Schering-Plough Corp.", США) в дозе 5 мг/кг растворяли в 1 мл воды для инъекции и вводили подкожно ежедневно с 4-го по 14-й день лечения включительно. Планировалось проведение 4 курсов химиотерапии. Все последующие курсы начинали на 22-й день, если число нейтрофилов было более $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$. В случае если эти показатели были меньше указанных, увеличивали интервал между курсами на 1 нед. У первых 5 больных доза карбоплатина составила 400 мг/м^2 , у следующих 5 пациентов она была увеличена до 500 мг/м^2 .

До начала лечения больному проводилось полное клинико-лабораторное обследование. В процессе лечения ежедневно до и после введения ГМ-КСФ определяли артериальное давление (АД), температуру тела, пульс, частоту дыхания; 3 раза в неделю проводили клинический анализ крови, 1 раз в неделю — биохимический анализ крови и определение маркеров в крови. До начала лечения и по окончании введения ГМ-КСФ на первом курсе производили пунк-

тивность [2]. Administration of human recombinant GN-CSF in clinical studies has shown a possibility of reducing neutropenia and infectious complications after the chemotherapy undertaken [4, 5]. A lower risk of severe and long-term neutropenia has allowed the dose escalation of cytostatics in the chemotherapy of patients with poor prognosis testicular tumors [6]. The report analyzes tolerance of the GM-CSF and its effect on prevention of the chemotherapy-induced toxicity.

Materials and Methods. Patients with histologically proven poor prognosis seminoma were entered into the study. Criteria for the poor prognosis were a tumor of more than 10 cm in size in the retroperitoneum, multiple lung metastases with the largest 3 cm or more, mediastinum lymph node metastases greater than 5 cm, verified pleuritis, liver and bone metastases, relapse or progressive disease after the previous radio- or chemotherapy without cisplatin. Inclusion criteria were satisfactory performance status, neutrophil count more than $2.0 \times 10^9/\text{l}$, platelet count more than $150 \times 10^9/\text{l}$, bilirubin no more than $20 \text{ }\mu\text{mol/l}$ and creatinine no more than $120 \text{ }\mu\text{mol/l}$. Patients with α -fetoprotein (AFP), brain metastases, severe concurrent illnesses and previously treated with platinum compounds were excluded from the study. Every patient gave a written consent to enter the study.

The patients received Paraplatin (carboplatin for injections, Bristol-Myers-Squibb, USA) and Holoxan (ifosfamide, Asta Pharma, Germany). Carboplatin was administered at 400 mg/m^2 intravenously over 40 min on day 1, ifosfamide — at 3 g/m^2 intravenously over 2 h on days 2, 3 of the treatment. To prevent ifosfamide-induced cystitis we used uromethoxan (mesna, Asta Pharma, Germany) at 1200 mg by intravenous bolus simultaneously with ifosfamide administration and 4, 8 h following it. The GM-CSF (Sandoz Pharma Ltd, Switzerland and Schering-Plough Corp., USA) at $5 \text{ }\mu\text{g/kg}$ was diluted in water for injections, 1 ml, and administered subcutaneously daily for days 4-14. The study design included 4 chemotherapy cycles to be repeated from day 22, if neutrophil count was more than $2.0 \times 10^9/\text{l}$ and platelet count — more than $100.0 \times 10^9/\text{l}$. In case the patients failed to meet these hematologic criteria, the intercourse interval was prolonged by 1 week. The carboplatin dose was 400 mg/m^2 in the first 5 patients to be increased upto 500 mg/m^2 in the next 5 patients.

Prior to treatment the patients underwent complete clinical and laboratory examination. On therapy daily, before and after GM-CSF administration we measured blood pressure (BP), temperature, pulse, respiration rate. Complete blood count was determined 3 times a week and weekly estimations of biochemical blood profile and blood marker level were performed as well. Bone marrow aspiration was undertaken prior to treatment and after GM-CSF administration during the first cycle. ECG, chest X-ray, liver and retroperitoneum USS, tumor measurements were made before every cycle. After the treatment by the protocol was over the patients underwent similar examinations. Treatment results and toxicity were assessed according to the WHO criteria.

Treatment Results. 10 patients of age ranging from 27 to 43 years were entered into the study. Characteristics of the patients and disease manifestations are summarized in table 1. A testicular primary was identified in 7 cases, 2 patients had a seminoma of the undescendent testis and 1 — extragonadal retroperitoneal seminoma. Of the 10 patients

Характеристика больных, состояние болезни, результаты проведенного лечения
 Characteristics of patients, disease status, treatment results

Сведения о больных	Число больных
Первичный очаг: / Primary tumor:	
яичко / testis	7
внегонадное / extragonadal	1
неспустившееся яичко / undescendent testis	2
Лечение: / Previous treatment:	
не получали / none	7
химиотерапия / chemotherapy	3
Общее состояние (статус по ECOG): / ECOG performance status:	
0	—
1	6
2	4
Повышение маркеров: / Markers:	
ХГ / HCG	6
ЛДГ / LDH	9
Эффективность лечения: / Treatment results:	
полная регрессия / complete response	4
частичная " / partial response	6
стабилизация / no change	—
прогрессирование / progressive disease	—
Information about patients	No of cases

цию костного мозга. Перед началом очередного курса лечения выполняли ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ печени и забрюшинного пространства, контрольную оценку размеров опухоли. После окончания лечения по протоколу повторяли полное клиническое обследование, аналогичное проводимому до начала лечения. Оценка результатов лечения и токсичности проводилась согласно классификации ВОЗ.

Результаты лечения. В исследование включено 10 больных в возрасте 27-43 лет. Характеристика больных и проявления болезни представлены в табл.1. У 7 пациентов первичная опухоль локализовалась в яичке, у 2 была семинома неопустившегося яичка, у 1 — внегонадная семинома с поражением забрюшинных лимфоузлов. Из 10 больных 3 ранее получали химиотерапию алкилирующими препаратами. В связи со значительным распространением опухоли у всех больных имелись общие симптомы заболевания. У 4 из 10 больных в крови обнаружено повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ), у 9 повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Всего 10 больным проведено 38 курсов лечения, 8 больных получили по 4 курса химиотерапии, предусмотренные протоколом, и 2 больных получили по 3 курса, как было предусмотрено первоначальной версией протокола. Объективный эффект отмечен у всех больных: полная регрессия у 4, частичная у 6 больных. При среднем сроке наблюдения 7,8 мес (1-12 мес) ни у одного больного не отмечено прогрессирование заболевания.

Периферическая кровь.

Исходные показатели периферической крови у всех больных были в пределах нормы. У 6 больных изучали показатели периферической крови в течение первых 4 ч после введения ГМ-КСФ. Через 30 мин после введения

3 had received chemotherapy with alkylating agents. All the patients presented common symptoms of the disease due to the considerable advance of the tumor. Increased content of human chorionic gonadotropin (HCG) was found in 4 and escalated lactate dehydrogenase (LDH) in 9 of the 10 patients. The 10 patients received the total of 38 therapy courses, 8 patients were given 4 cycles suggested by the protocol, 2 patients were given 3 courses according to the protocol first version. Objective response was achieved in all the patients, including 4 complete and 6 partial responses. No progressive disease was detected during the mean follow-up of 7.8 months (1-12 months).

Peripheral Blood. Base line peripheral blood parameters were normal in all the patients. We studied peripheral blood characteristics during the first 4 h following GM-CSF administration in 6 patients. A considerable (more than twofold) drop in the leukocyte and neutrophil counts was detected 30 min after the drug administration to be followed by their rise upto the peak level 24 h later due to increase of band and segmented forms. Then there was a fall in the leukocytes and neutrophils caused by cytostatic administration, the count reaching the minimum on day 10 from the chemotherapy administration. From day 10 a rapid and significant rise was observed in the blood leukocytes and neutrophils with immature (myelocytes and metamyelocytes) and mature (band and segmented) neutrophils and eosinophils accounting for the rise, which demonstrated a more than 8-fold increase, as compared with the base

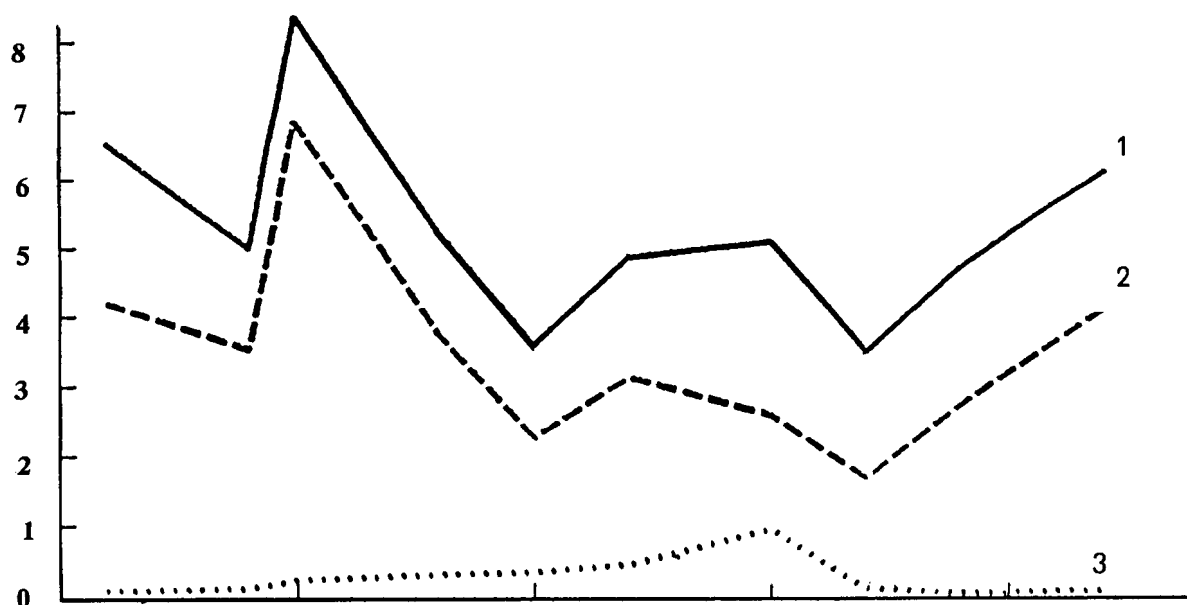


Рис.1. Динамика уровня лейкоцитов (1), нейтрофилов (2) и эозинофилов (3) у больных обеих групп в течение первого курса.

По оси ординат — число клеток, $\times 10^9/l$.

Здесь и на рис.2: по оси абсцисс — дни исследования, I — химиотерапия; II — ГМ-КСФ.

препарата отмечено значительное (более чем в 2 раза) снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов с последующим нарастанием до максимального уровня через 24 ч за счет увеличения содержания палочкоядерных и сегментоядерных форм. В дальнейшем наблюдали уменьшение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, обусловленное введением цитостатиков, с минимальным содержанием их на 10-й день от начала химиотерапии. С 10-го дня отмечалось быстрое значительное увеличение в крови числа лейкоцитов и нейтрофилов за счет повышения содержания молодых (миелоцитов и метамиелоцитов) и зрелых (палочкоядерных и сегментоядерных) форм нейтрофилов, а также эозинофилов, количество которых возрастало более чем 8 раз по сравнению с исходным уровнем. Достигнув максимального значения к 15-му дню, количество лейкоцитов вновь снижалось после отмены ГМ-КСФ с минимумом на 17-й день, однако к 22-му дню наступало восстановление числа нейтрофилов и лейкоцитов до исходного уровня. Динамика уровня лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов у всех больных в течение первого курса лечения приведена на рис.1. Абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов после введения ГМ-КСФ существенно не изменялось. Введение ГМ-КСФ не влияло также на уровень тромбоцитов и показатели красной крови.

В табл.2. оценивается степень гематологической токсичности в двух группах в зависимости от используемой дозы карбоплатина. При дозе карбоплатина 400 мг/м^2 изученная комбинация вызывала умеренное угнетение гемопоэза: частота нейтропении III степени составила 50 % и IV степени — 6 %, тромбоцитопения

Fig.1. Changes in the leukocyte (1), neutrophil (2) and eosinophil (3) counts in the two groups during course 1.

Numbers along the y axis represent the cell count, $\times 10^9/l$. Here and in fig.2: numbers along the x axis show days of the study. I — chemotherapy; II — GM-CSF.

line level. After reaching the peak on day 15 the leukocyte count decreased following discontinuation of the GM-CSF administration to reach the minimum on day 17, by day 22 the neutrophils and leukocytes recovered up to the base line level. The changes in the counts of leukocytes, neutrophils and eosinophils in all the patients during the first therapy cycle are shown in fig. 1. There were no changes in the leukocyte and monocyte counts after administration of the GM-CSF. The drug had no influence on the platelet and red cell counts either.

Table 2 estimates hematologic toxicity in 2 groups depending upon the carboplatin dose administered. At a carboplatin dose of 400 mg/m^2 the chemotherapy induced moderate myelosuppression: grade III neutropenia in 50%, grade IV — in 6%, grade III thrombocytopenia in 6% of the treatment cycles. With the increase of the carboplatin dose up to 500 mg/m^2 grade IV neutropenia (6 vs 45%, $p=0.006$) and grade III thrombocytopenia (6 vs 40%, $p=0.014$) became more common. The more severe myelosuppression with increase of the carboplatin dose is shown in fig.2. However, the neutropenia and thrombocytopenia were transient, no infectious complications resulted from these adverse reactions. A decline in the neutrophils below $2.0 \times 10^9/l$ on day 22 required the 1 week prolongation of the intercourse interval in 4 cases only. The results obtained allowed the carboplatin dose to be increased up to 600 mg/m^2 in the next 5 patients.

Bone Marrow.

Гематологическая токсичность
Hematologic Toxicity

Токсичность	Число курсов лечения в зависимости от дозы карбоплатина	
	400 мг/м ²	500 мг/м ²
Степень нейтропении: / Neutropenia grade:		
0	4 (22)	0 (0)
I	2 (11)	2 (10)
II	2 (11)	4 (20)
III	9 (50)	5 (25)
IV	1 (6)	9 (45)
Степень тромбоцитопении: / Thrombocytopenia grade:		
0	13 (62)	4 (20)
I	2 (11)	2 (10)
II	2 (11)	5 (25)
III	1 (6)	8 (40)
IV	0 (0)	1 (5)
Toxicity	400 mg/m ²	500 mg/m ²
	No of treatment courses respective of carboplatin dose	

Примечание. В скобках — процент.

Note. Numbers in parentheses show percent.

III степени отмечена в 6 % проведенных курсов лечения. С повышением дозы карбоплатина до 500 мг/м² достоверно увеличивается частота глубокой (IV степень) нейтропении с 6 до 45 % ($p = 0,006$) и тромбоцитопений III степени с 6 до 40 % ($p = 0,014$). Более значительное угнетение лейкопоэза и тромбопоэза при увеличении дозы карбоплатина представлено на рис.2.

Base line parameters of bone marrow hemopoiesis were normal in all the patients. Changes in mean characteristics of bone marrow hemopoiesis are presented in table 3. As is seen the changes in the bone marrow resulting from the chemotherapy combination with GM-CSF administration mainly concern the ratio of granulocytes of different maturity.

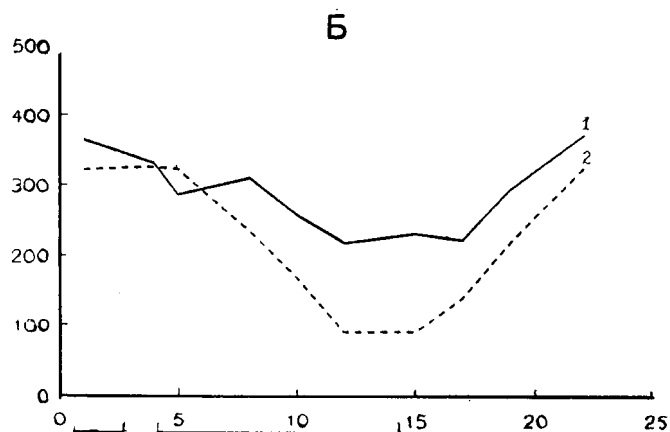
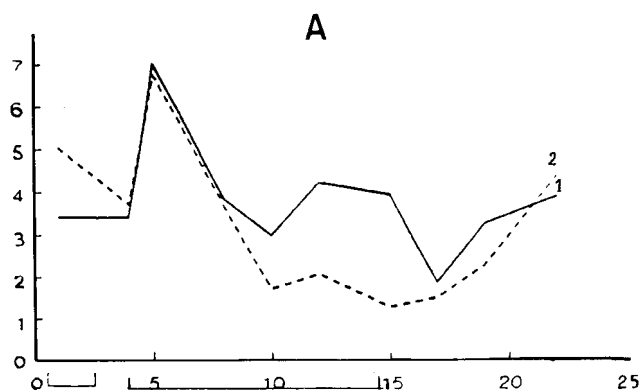


Рис.2. Динамика уровня нейтрофилов (а) и тромбоцитов (б) у больных, получавших карбоплатин в дозе 400 мг/м² (1) и 500 мг/м² (2), в течение первого курса.

Fig.2. Changes in neutrophil (a) and platelet (b) counts in patients receiving carboplatin at 400 mg/m² (1) and 500 mg/m² (2) during course 1.

Вместе с тем нейтропения и тромбоцитопения носили кратковременный характер, ни в одном случае на фоне нейтропении не отмечено развития инфекционных осложнений. Только в 4 случаях абсолютное число нейтрофилов ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ на 22-й день лечения явилось причиной удлинения интервала между курсами на 1 нед. Полученные данные позволили увеличить дозу карбоплатина у следующих 5 больных до $600 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Костный мозг

Исходные показатели костномозгового кроветворения у всех больных были в пределах нормы. Некоторые

The increased neutrophil maturity index (2.4) as compared with the base line (0.5) was evidence of a shift in the bone marrow cellularity towards immature cells. The changes in the ratios of neutrophils of different maturity stages are shown in fig. 3. A rise in the eosinophil and monocyte counts was also observed.

Non-Hematologic Toxicity.

Every patient presented toxicity associated both with chemotherapeutic drugs and GM-CSF (table 4). Nausea and vomiting occurred after every carboplatin administration, they were moderate and lasted

Таблица 3/ Table 3

Показатели костномозгового кроветворения
Bone marrow hemopoietic parameters

	Исходные данные	15-й день лечения
Миелокариоты $\times 10^9/\text{л}$ / Myelokaryocytes, $\times 10^9/\text{l}$	60,0	46,0
Бластные клетки, % / Blasts, %	1,7	1,1
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	62,0	52,9
Индекс созревания нейтрофилов / Neutrophil maturity index	0,5	2,4
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	3,1	7,1
Моноциты, % / Monocytes, %	2,0	6,2
Клетки эритроидного ряда, % / Erythroids, %	17,1	19,5
Лейкоэритробластическое соотношение / Leuko-erythroblast ratio	4,5	3,3
	Base line	Day 15

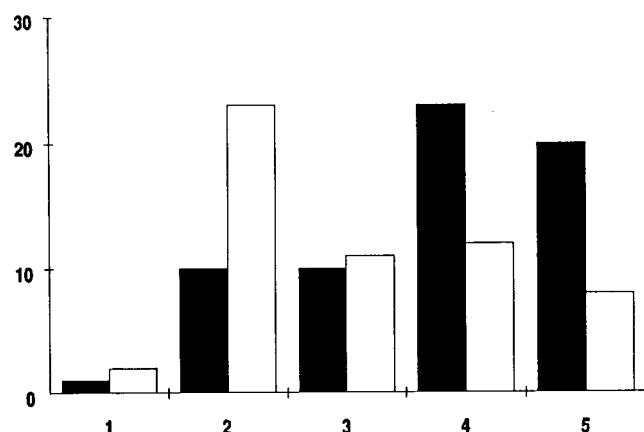


Рис.3. Соотношение нейтрофилов различной степени зрелости в костном мозге у больных обеих групп в динамике.

Темные столбики — исходные данные, с точками — 15-й день первого курса.

1 — промиелоциты, 2 — миелоциты, 3 — метамиелоциты, 4 — палочкоядерные, 5 — сегментоядерные.

По вертикали — содержание клеток (в %).

Fig.3. Ratio of bone marrow neutrophils of different maturity in patients of the two groups.

Dark bars represent base line data. Dotted bars show data on day 15.

1 — promyelocytes, 2 — myelocytes, 3 — metamyelocytes, 4 — band neutrophils, 5 — segmented neutrophils.

Numbers along the y axis represent cell percent.

средние показатели костномозгового кроветворения в динамике представлены в табл.3. Как видно, изменения в костном мозге после проведенного курса химиотерапии в сочетании с ГМ-КСФ касались главным образом соотношения гранулоцитов различной степени зрелости. Увеличение индекса созревания нейтрофилов (2, 4) по сравнению с исходным (0,5) свидетельствовало о преобладании в костном мозге молодых форм. Соотношение нейтрофилов различной степени зрелости в динамике приведено на рис.3. Отмечено также увеличение содержания эозинофилов и моноцитов.

1-3 days. The chemotherapy induced alopecia in all the patients. Manifestations of chemical cystitis due to ifosfamide administration were observed in 3 patients that lasted from several hours to 3 days and required no therapy. 1 patient presented hemorrhagic cystitis during the first course, cytосcopy revealed tumor invasion of the bladder, which required hemostatics to be added to the drug combination. The GM-CSF administration caused a number of adverse effects. Special attention was paid to the first GM-CSF administration because of a possible first dose

Побочные эффекты изученной комбинации
Side effects of the combination studied

Проявления токсичности	Число больных
Химиотерапия / Chemotherapy	
Тошнота, рвота I-II степень / Nausea, vomiting grade I-II	10
Алопеция / Alopecia	10
Цистит / Cystitis	3
ГМ-КСФ / GM-CSF	
Синдром первой дозы / First dose reaction	1
Снижение АД / BP drop	3
Одышка / Dyspnea	2
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	1
Повышение АД / BP rise	1
Повышение температуры, I-II степень / Fever, grade I-II	7
Отек, гиперемия, зуд в месте инъекции / Local skin rash at the injection site	4
Боли в костях / Bone pain	3
Toxicity	No of cases

Негематологическая токсичность

У всех больных наблюдалась токсичность, связанная с введением как химиопрепаратов, так и ГМ-КСФ (табл.4). Тошнота и рвота возникали после каждого введения карбоплатина, носили умеренный характер и продолжались 1-3 дня. Химиотерапия сопровождалась алопецией у всех больных. Проявления химического цистита, связанные с введением ифосфамида, имели место у 3 пациентов в виде болезненного учащенного мочеиспускания продолжительностью от нескольких часов до 1 дня и купировались самостоятельно. У 1 больного на фоне учащенного и болезненного мочеиспускания на первом курсе лечения наблюдалась макрогематурия, при цистоскопическом исследовании выявлено прорастание опухоли в мочевого пузырь, в связи с чем лечение продолжили под прикрытием гемостатических препаратов. В последующем явлений токсического цистита и гематурии не наблюдалось.

Введение ГМ-КСФ сопровождалось целым рядом побочных эффектов. Особое внимание уделяли первому введению ГМ-КСФ в связи с возможностью развития синдрома первой дозы, проявляющегося снижением АД, одышкой и гипоксией. В нашем исследовании снижение АД на 20-30 мм рт.ст. после введения первой дозы ГМ-КСФ было зафиксировано у 3 больных. Как правило, при последующих введениях ГМ-КСФ АД оставалось стабильным или снижалось незначительно. Еще у 2 больных было отмечено появление умеренной одышки через 20-30 мин после первого введения ГМ-КСФ при нормальном АД, одышка проходила самостоятельно через 10-20 мин и не требовала медикаментозного вмешательства. Полный симптомокомплекс синдрома первой дозы (одышка в покое, падение АД со 100/60 до 80/50 мм рт.ст., тахикардия до 100 в минуту) развился у одного больного через 25 мин после введения первой дозы ГМ-КСФ на первом курсе лечения. Указанные выше симптомы наблюдались в течение 15

reaction, as a drop in the BP, dyspnea and hypoxia. In our study a 20-30 mm Hg fall in the BP after the GM-CSF first dose was detected in 3 patients. After the next administrations the BP as a rule remained stable or decreased inconsiderably. 2 more patients presented moderate dyspnea 20-30 min after the first GM-CSF administration at normal BP, the dyspnea lasted for 10-20 min and required no therapy. A complex set of symptoms of the first dose reaction (dyspnea at rest, BP drop from 100/60 to 80/50 mm Hg, tachycardia upto 100 beats/min) developed in 1 patient 25 minutes following the first dose GM-CSF administration at the first treatment course. The above-mentioned symptoms lasted 15 min and stopped without any therapy. It was this patient, who presented dyspnea with no BP fall on administration of the GM-CSF first dose at cycle 3 of the treatment.

The most frequent complication was fever (7 cases). As a rule fever upto subfebrile and, very rarely, upto 38°C started 3-5 h after a drug administration and was more pronounced at the first courses. There were 4 cases of local skin rash at the injection site developed 2.5-3 h after the GM-CSF administration. The GM-CSF administration induced moderate bone pain mainly in the sternum and ribs in 3 cases.

A case of acute myocardial infarction on GM-CSF administration is of specific interest.

Patient Z.G., a 44-year old male, with a history of transient hypertension and smoking complained of constricting chest pain and presented increasing BP upto 170/120 mm Hg. ECG showed transient changes in the ST-T complex. The pain lasted for several hours. On hypotensive therapy the patient's status got better and the treatment was effectively continued by the protocol. However, at cycle 4 the first GM-CSF dose again induced chest pain that required analgetic therapy. ECG showed signs of acute deficiency of the coronary blood circulation. The patient's condition improved on therapy with nitrates of prolonged action, the treatment was continued as designed. By the

мин и самостоятельно проходили. Именно у этого больного при введении первой дозы ГМ-КСФ на третьем курсе появилась одышка без снижения АД.

Наиболее частым осложнением было повышение температуры, зарегистрированное у 7 больных. Как правило, повышение температуры до субфебрильных цифр и крайне редко до 38°C и выше начиналось через 3-5 ч после введения препарата и было более выраженным на первых курсах лечения. У 4 больных отмечено развитие кожной реакции в месте инъекции ГМ-КСФ. У 2 больных в месте подкожного введения ГМ-КСФ через 2,5-3 ч наблюдалось появление плотного инфильтрата без гиперемии, сопровождавшегося сильным зудом. Инфильтраты проходили самостоятельно к следующему дню, хотя зуд сохранялся еще в течение нескольких дней. Появление инфильтратов не сопровождалось повышением температуры тела. У 1 больного в месте введения ГМ-КСФ отмечалась выраженная эритема кожи с отеком, проходящая после приема антигистаминных препаратов, хотя отек сохранялся в течение еще нескольких дней. У 1 больного наблюдались выраженные инфильтраты с сильным зудом и отеком плеча, сопровождавшиеся лихорадкой до 38°C , выраженной слабостью, сохранявшиеся на протяжении нескольких дней и уменьшившиеся после приема антигистаминных препаратов. У 3 больных на фоне введения ГМ-КСФ отмечены умеренные боли в костях, преимущественно в грудине и ребрах.

Особо следует отметить случай развития острого инфаркта миокарда на фоне введения ГМ-КСФ.

Больной З.Г., 44 лет; в анамнезе — транзиторная гипертония, курение. Через 20 ч после введения первой дозы ГМ-КСФ на первом курсе отметил появление болей за грудиной сжимающего характера, сопровождавшихся подъемом АД до 170/120 мм рт.ст. На ЭКГ были выявлены переходящие изменения комплекса ST-T. Боли сохранялись в течение нескольких часов. На фоне гипотензивной терапии состояние больного улучшилось, и он продолжал лечение по плану с хорошим эффектом. Однако на четвертом курсе, также после первой дозы ГМ-КСФ, вновь отмечено появление загрудинных болей, потребовавших введения анальгетиков. На ЭКГ выявлены признаки острого нарушения коронарного кровообращения. На фоне лечения нитратами пролонгированного действия самочувствие больного нормализовалось, лечение было продолжено по плану. По данным ЭКГ, у пациента сформировался крупноочаговый переднеперегородочный инфаркт миокарда.

При проведении первого курса у 7 больных отмечено повышение мочевой кислоты до 600-800 мкмоль/л, что, вероятно, связано с быстрым распадом опухолевой массы под действием химиотерапии, а также переходящее повышение аспарагинтрансферазы до 60-80 Е/л у 3 больных. Рост активности аланинтрансферазы до 50-190 Е/л был отмечен у 7 пациентов на последнем курсе лечения. Остальные биохимические показатели колебались в пределах нормы.

Обсуждение. Появление колониестимулирующих факторов открыло перспективы более безопасного проведения химиотерапии. Это стало возможным благодаря уменьшению миелотоксического эффекта, вы-

ECG the patient developed a large focal front partition myocardial infarction.

During cycle 1 of the treatment 7 patients presented increased uric acid upto 600-800 $\mu\text{mol/l}$ which seemed to relate to rapid decay of the tumor mass as a result of the chemotherapy given, transient escalation of ALT upto 60-80 U/l was detected in 3 patients. AST showed a rise upto 50-190 U/l in 7 patients during the last treatment course. The rest of the biochemical parameters changed within the normal range.

Discussion. Colony-stimulating factors reduce neutropenia duration and severity, and hence decrease the risk of infectious complications. The granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in combination with chemotherapy has demonstrated a markedly accelerated neutrophil recovery after chemotherapy with Adriamycin and ThioTepa and induced no side effects [3].

Opposite to the G-CSF, administration of the GM-CSF inflicts a number of adverse reactions including fever, bone pain, myalgia and arthralgia, local skin rash at the injection site and elevated liver enzymes [4, 9]. On the first GM-CSF administration some patients present a so-called first dose reaction as a drop in the BP, dyspnea and hypoxia [10]. All the above-mentioned effects are encountered mainly in administration of the GM-CSF at 15-30 $\mu\text{g/kg}$ by intravenous rather than subcutaneous injections. The dose limiting toxicity of GM-CSF is development of pleuritis and pericarditis. These numerous complications presumably occur because the GM-CSF enhances the target cell synthesis of biologically active agents (tumor necrotic factor, prostaglandin E, interleukin 1, α -interferon and others). It is mainly these factors that induce the numerous variety of reactions on GM-CSF administration [2].

We used the GM-CSF at a dose of 5 $\mu\text{g/kg}$ subcutaneously, which was considered sufficient to stimulate neutrophil and macrophage progenitors and at the same time did not inflict severe complications. The overall changes in the circulating leukocyte and neutrophil counts on GM-CSF administration were similar to the previously described administration of the G-CSF in breast cancer patients treated with Adriamycin and ThioTepa [2]. But the peak in the leukocyte count observed 24 h after the drug injection due to mature neutrophil exit from the bone marrow depots was more pronounced in the G-CSF administration. Besides, the rise in the leukocyte content by day 15 of the treatment caused by direct CSF effect on bone marrow granulocytopoiesis precursors in the GM-CSF administration was due to increase in both the immature and mature neutrophils, as well as to a considerable elevation of eosinophils.

There was no control group in our study for evalu-

званного цитостатиками: сокращению сроков и уменьшению глубины нейтропении, а следовательно, меньшему риску развития инфекционных осложнений. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) впервые использованный в этих целях совместно с химиотерапией, показал свою высокую эффективность и отсутствие каких-либо побочных эффектов [3].

В отличие от Г-КСФ применение ГМ-КСФ сопровождается целым рядом побочных эффектов, в том числе повышением температуры, болями в костях, мышцах и суставах, местными кожными реакциями и повышением активности печеночных ферментов [4, 9]. У некоторых больных при первом введении ГМ-КСФ развивается так называемый синдром первой дозы, который проявляется снижением АД, одышкой и гипоксией [10]. Все перечисленные выше эффекты встречаются в основном при использовании ГМ-КСФ в дозе 15-30 мкг/кг и чаще при внутривенном введении, чем при подкожном. Дозолимитирующей токсичностью является развитие плеврита и перикардита. Предполагается, что причиной столь многочисленных осложнений ГМ-КСФ является активация им синтеза клетками-мишенями и последующим выбросом в кровь биологически активных веществ (опухолевонекротический фактор, простагландин Е, интерлейкин-1, γ -интерферон и др.). Именно они в значительной степени обуславливают развитие столь многочисленных и разнообразных реакций при введении ГМ-КСФ [2].

Мы использовали ГМ-КСФ в дозе 5 мкг/кг подкожно, что считается достаточным для стимуляции предшественников нейтрофилов и макрофагов и одновременно не вызывает серьезных осложнений. В целом динамика уровня лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови на фоне введения ГМ-КСФ имела закономерность, описанную нами ранее при введении Г-КСФ у больных раком молочной железы, леченных адриамицином и ТиоТэф [2]. Однако выброс лейкоцитов через 24 ч после введения препарата, обусловленный выходом зрелых нейтрофилов из костномозгового депо, был более выражен при использовании Г-КСФ. Кроме того, нарастание количества лейкоцитов к 15-му дню лечения, обусловленное непосредственным воздействием КСФ на костномозговые предшественники гранулоцитопоза, в случае применения ГМ-КСФ происходило не только за счет увеличения содержания молодых и зрелых форм нейтрофилов, но и за счет существенного увеличения количества эозинофилов.

Мы не предусматривали контрольной группы для оценки токсичности только химиотерапии. Известно, что комбинация карбоплатина и ифосфамида обладает выраженной гематологической токсичностью. При использовании карбоплатина в дозе 300 мг/м² и ифосфамида в дозе 5 г/м² у больных раком шейки матки лейкопения и тромбоцитопения IV степени была отмечена в 28 и 13 % случаев [8]. Более интенсивный режим карбоплатина в дозе 400 мг/м² в комбинации с ифосфами-

ation of the chemotherapy toxicity alone. The carboplatin plus ifosfamide combination is very myelotoxic. Carboplatin at 300 mg/m² and ifosfamide at 5 g/m² used in cervical cancer patients induced grade IV leukopenia and thrombocytopenia in 28 and 13% of cases, respectively [8]. A more intense regimen with carboplatin at 400 mg/m² plus ifosfamide at 5 g/m² caused grade IV leuko- and thrombopenia in 50 and 47% patients with small cell lung carcinoma [13]. Our patients treated with carboplatin at 400 mg/m² and ifosfamide at 6 g/m² with the GM-CSF did not show evidence of severe leuko- and thrombocytopenia which allowed us to increase the carboplatin dose upto 500 mg/m² and after that — upto 600 mg/m².

Though the GM-CSF induced many adverse reactions, they were moderate and transient and did not require drug correction. Because of the risk of the first dose reaction, the first GM-CSF administration was performed at the clinic, while further treatment was given to out-patients. The first dose syndrome was detected in 1 case alone, 4 patients presented single signs of the syndrome, such as dyspnea or BP drop.

The results of the treatment of poor prognosis disseminated seminoma patients with carboplatin plus ifosfamide in combination with the GM-CSF will be analyzed in a greater detail. It should be emphasized that we achieved response in all the patients and showed a possibility of safe escalation of carboplatin dose upto 600 mg/m². We hope that such treatment intensification will improve the objective response rate and survival in seminoma patients.

Литература / References

1. Гарин А.М., Тюляндин С.А., Хлебнов А.В., Насырова Р.Ю. // Вестн. ВОНЦ АМН СССР, 1990. — № 1. — С. 57-59.
2. Тюляндин С.А., Гарин А.М. // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 54-58.
3. Тюляндин С.А., Личиницер М.Р., Гласпи Д. и др. // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. — 1991. — № 2. — С. 30-35.
4. Antmann K.S., Griffin J.D., Elias A. et al. // New Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 593-598.
5. Brandt S.J., Peters W.P., Atwater S.K. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 318. — P. 869-876.
6. Harstick A., Bokemayer C., Schmoll H.J. et al. // Proc. Asco. — 1991. — Vol. 10. — P. 181. — Abstr. 588.
7. Horwich A., Dearnley D.P., Duchesne G.M. et al. // J. Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7. — P. 1150-1156.
8. Kuehnle H., Eirmann W., Meerpohl H. et al. // J. Cancer Res. clin. Oncol. — 1990. — Vol. 116, suppl. 1. — P. 570.
9. Lieschke G.J., Cebon J., Morstin G. // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 2634-2643.
10. Lieschke G.J., Maher D., O'Connor et al. // Cancer Res. — 1990. Vol. 50. — P. 606-614.
11. Loehrer P.J., Birch R., Williams S.D., Greco F.A., Einhorn L.H. // J. Clin. Oncol. — 1987. — Vol. 5. — P. 1212-1220.

дом в дозе 5 г/м^2 вызывал развитие лейко- и тромбоцитопении IV степени в 50 и 47 % случаев у больных мелко-клеточным раком легкого [13]. У наших больных карбоплатин в дозе 400 мг/м^2 и ифосфамид в дозе 6 г/м^2 в сочетании с ГМ-КСФ не вызывали существенной лейко- и тромбоцитопении, что позволило увеличить дозу карбоплатина до 500 мг/м^2 , а затем и до 600 мг/м^2 .

Хотя ГМ-КСФ являлся причиной многочисленных побочных эффектов, они носили умеренный и преходящий характер и не требовали медикаментозной коррекции. В связи с опасностью развития синдрома первой дозы первое введение ГМ-КСФ осуществляли в условиях стационара, а затем продолжали лечение амбулаторно. Синдром первой дозы был зафиксирован только у одного больного при первом введении ГМ-КСФ, в 4 случаях отмечены отдельные составляющие этого синдрома, такие как одышка или снижение АД.

Результаты лечения больных с диссеминированной семиномой с плохим прогнозом комбинацией карбоплатина и ифосфамида в сочетании с ГМ-КСФ будут предметом более детального анализа. Важно подчеркнуть, что эффект лечения достигнут у всех больных, при этом показана возможность безопасного повышения дозы карбоплатина до 600 мг/м^2 . Можно надеяться, что подобная интенсификация лечения улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с семиномой.

12. Saxman S., Nichols C., Loehrer P., Williams S., Einhorn L. // Proc. ASCO. — 1991. — Vol. 10. — P. 181. — Abstr. 589.
13. The EORTC lung cancer cooperative group. Standard combination chemotherapy versus two Carboplatin containing regimens in SCLC. A randomized phase II study. Proc. of the 5-th world conference on lung cancer. — Interlaken, 1988, Abstr. 6.1.37.

Поступила 27.01.92. / Submitted 27.01.92.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© Е.С.Горобец, А.И.Салтанов, 1992

УДК 616.24-006-06:616.233-007.272-089

Е.С.Горобец, А.И.Салтанов

Дыхательная недостаточность при общей анестезии у больных с опухолями средостения

НИИ клинической онкологии

Впервые выявленная рентгенологически опухоль средостения для правильного выбора метода лечения требует морфологической верификации. Для этой цели, как правило, прибегают к одному из трех инвазивных методов забора ткани опухоли для последующего исследования: парастеральной медиастинотомии, медиастиноскопии либо трансбронхиальной биопсии через "жесткий" бронхоскоп.

Наличие опухоли переднего средостения может быть поводом для попытки ее хирургического удаления.

В некоторых ситуациях больным, страдающим опухолями средостения, может потребоваться выполнение экстраторакального хирургического вмешательства либо болезненной процедуры.

REVIEWS

E.S.Gorobets, A.I.Saltanov

Respiratory Failure under General Anesthesia in Patients with Mediastinal Tumors

Research Institute of Clinical Oncology

Mediastinal tumors first found by X-ray need morphologic verification for the doctor to choose a correct treatment method. There are three invasive methods of taking a tumor sample, as follows: parasternal mediastinotomy, mediastinoscopy or transbronchial biopsy through a rigid bronchoscope.

The presence of a tumor in the front mediastinum may be a reason for surgery.

Some patients with mediastinal tumors undergo extrathoracal surgical intervention or a painful procedure.

All these procedures are performed under general anesthesia which is of a specific or sometimes extremely high risk of a so-called "mediastinal com-