

Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами

Канд. мед. наук В.Б. Кондратьев, канд. мед. наук Н.А. Карасева

Производные платины и таксаны в настоящее время являются ведущими цитостатиками в программах ХТ опухолей различных локализаций и, в частности, немелкоклеточного рака легкого.

Токсичность химиотерапии (ХТ) должна приниматься во внимание с целью ее предупреждения и адекватного лечения, поскольку она:

- а) неблагоприятно влияет на качество жизни больных как во время лечения, так и при последующем наблюдении;
- б) может диктовать необходимость снижения доз цитостатиков, увеличения интервалов между курсами и прекращения противоопухолевого лечения;
- в) может угрожать жизни больного;
- г) может существенно повышать стоимость медикаментозного и немедикаментозного лечения больных.

Производные платины и таксаны в настоящее время являются ведущими цитостатиками в программах ХТ опухолей различных локализаций и, в частности, немелкоклеточного рака легкого. При этом необходимо отметить, что препараты указанных групп характеризуются определенной (часто выраженной) токсичностью, нетипичной для других противоопухолевых агентов.

Цисплатин (ЦП)

Долгое время ЦП рассматривался в качестве цитостатика №1 в ХТ опухолей различных локализаций, при этом его широкое применение ограничивалось серьезными токсическими реакциями, среди которых выделялись нефротоксичность и нейротоксичность, являющиеся дозолимитирующими.

Нефротоксичность сопряжена с повреждением канальцевой системы почек. Введение даже 50 мг/м² ЦП может привести к снижению функции почек у 28–36% больных. Риск острой почечной недостаточности в настоящее время в значительной степени снизился благодаря внедрению нефропротекторных лечебных режимов. Стандартные рекомендации предусматривают:

- до ХТ:** а) гипергидратация 0,9% раствором NaCl – 1,5–2 л в течение 4–8 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) введение маннитола (10% 200 мл или 20% 100 мл) для достижения диуреза 100–150 мл/ч;
- г) в крайних случаях при отсутствии адекватного диуреза назначение фуросемида 20–40 мг внутрь или внутривенно;
- во время ХТ:** а) введение ЦП в 0,5–1 л 0,9% раствора NaCl в зависимости от времени инфузии, т. е. в течение 4–6 ч;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л;
- в) при неадекватном диурезе дополнительные введения маннитола;
- после ХТ:** а) постгидратация 0,9% раствором NaCl – 2–3 л в течение 8–18 ч в зависимости от дозы ЦП и функции почек;
- б) назначение KCl 20 ммоль/л и MgSO₄ 10 ммоль/л.

К сожалению, в некоторых клиниках данные режимы гидратации не соблюдаются, что приводит к серьезным нарушениям функции почек. Наиболее частые и серьезные случаи нефротоксичности являются кумулятивными. Вопрос о прекращении ХТ ЦП решается на основании определения уровня креатинина сыворотки крови (не более 1,5 ммоль/л) или клиренса креатинина (не менее 60 мг/мин). Рекомендации по отмене цитостатика при указанных показателях основаны на клинических данных, показывающих, что дальнейшее применение ЦП на этом фоне может иметь результатом необратимые повреждения почек с летальным исходом [8].

Нейротоксичность, также один из главных дозолимитирующих эффектов ХТ ЦП, проявляется периферической сенсорной нейропатией, которая возникает при кумулятивной дозе цитостатика 300 мг/м² и более. Нейротоксичность наблюдается у 85% больных, получивших кумулятивную дозу ЦП более 300 мг/м², и только у 15% больных при меньшем уровне дозы. Симптомы периферической сенсорной нейро-

патии могут прогрессировать в течение 4 мес после прекращения введений ЦП; у 30–50% больных симптомы нейротоксичности необратимы.

Серьезные нарушения слуха (*ототоксичность*) наблюдаются также при превышении уровня дозы ЦП 300 мг/м². Однако уже при дозах 150–225 мг/м² аудиометрическое исследование позволяет во всех случаях выявить утрату восприятия ультравысоких звуковых частот (9.000–20.000 Hz); при продолжении ХТ наблюдается потеря слуха в диапазоне 4.000–8.000 Hz.

ЦП является высокоэметогенным цитостатиком: без адекватной терапии антиэметиками практически у всех больных развивается тяжелая *тошнота и рвота*. Для профилактики данного вида диспепсических явлений используются известные режимы противорвотного лечения, показанные при высокоэметогенной ХТ [1].

Другие осложнения ХТ ЦП (миелодепрессия, кардиотоксичность, нарушения функции печени и т. д.) в данном разделе не обсуждаются в связи с невысокой их частотой и отсутствием специфических (именно для ЦП) методов коррекции.

КАРБОПЛАТИН (К)

Токсичность данного производного платины существенно отличается от спектра осложнений, наблюдаемых в результате ХТ режимами на основе ЦП. Как было установлено в рандомизированных исследованиях с участием большого числа больных, при использовании в схемах ХТ К значительно реже наблюдается нефротоксичность (повышение креатинина сыворотки крови – в 6–9% случаев, на фоне ХТ ЦП – в 38% случаев), нейротоксичность (соответственно 4–16% и 22–42%), ототоксичность (соответственно 1–13% и 18–33%); аналогичные соотношения получены в отношении частоты развития тошноты и рвоты, алопеции, анемии. В этом аспекте К по сравнению с ЦП отвечает требованиям, предъявляемым при разработке цитостатиков II поколения: препарат представляется в целом менее токсичным. В отличие от ЦП при проведении ХТ К не требуется массивная инфузионная терапия для предупреждения развития хронической почечной недостаточности, менее интенсивными могут быть режимы противорвотной терапии.

Однако К не по всем видам токсичности отличается в выгодную сторону от препарата I поколения ЦП. Основной дозозависимой и дозолимитирующей токсичностью К является *миелодепрессия* (лейкопения, нейтропения и особенно тромбоцитопения). ХТ К осложняется тромбоцитопенией различной степени в 60–70% случаев (режимы с ЦП – в 29–35% случаев), в том числе III–IV степени – в 22–41% случаев (при использовании ЦП – у 6–11% больных). Не во всех исследованиях и не по всем показателям статистически достоверна более высокая частота лейко- и нейтропении различных степеней при применении К, но в целом угнетение белого ростка кроветворения при использовании ЦП наблюдается реже. Миелодепрессия наиболее выражена у больных с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 60 мг/мин). В связи с этим в соответствии с инструкцией по применению препарата у больных со сниженным исходным уровнем клиренса креатинина должны быть определены следующие ини-

циальные дозы К: 250 мг/м² – при клиренсе креатинина 41–59 мг/мин, 200 мг/м² при – 16–40 мг/мин. *Исключается использование К при клиренсе креатинина < 15 мг/мин*. Последствия лейкоцитопении III–IV степени на фоне ХТ К в виде инфекционных осложнений и кровотечения наблюдались у 5–15% и 5–10% больных соответственно, с летальными исходами в результате токсичности – менее чем в 1% наблюдений.

Считается, что для получения аналогичных с ЦП противоопухолевых эффектов эквивалентные дозы ЦП и К должны находиться в соотношении 1:4, т. е. 100 мг/м² ЦП соответствует дозе К 400 мг/м². В схемах полиХТ чаще используется доза К 300 мг/м². Другим подходом для определения инициальной дозы К является использование математической формулы, которая основывается на исходном состоянии функции почек. Такая методика имеет целью достичь максимально возможного противоопухолевого эффекта у конкретного больного при минимально выраженной токсичности. Для реализации противоопухолевого эффекта необходимо создать определенную концентрацию К на определенное время. Для расчета дозы К впервые в клинической химиотерапии введен параметр «Площадь под кривой (AUC – английская аббревиатура **A**rea **U**nder the **C**urve)», в мг/(мл·мин). Величина AUC, естественно, зависит от дозы К и от функционального состояния почек и коррелирует с противоопухолевой активностью и токсичностью К. Чем выше AUC, тем более выражен противоопухолевый эффект К, однако повышение AUC лимитируется нарастанием гематологической токсичности. Оптимальной, с точки зрения противоопухолевой активности и токсичности, является величина AUC в диапазоне 5–7 мг/(мл·мин). Формула Calvert [7]:

$$\text{Общая доза} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25),$$

где GFR – скорость клубочковой фильтрации (возможна методика определения этого параметра радиоизотопным методом), однако продемонстрирована возможность использования в формуле Calvert вместо GFR показателей клиренса креатинина. В итоге доза К имеет выражение в мг, а не в мг/м². AUC 4–6 мг/(мл·мин) обеспечивает наиболее адекватные уровни доз К для ранее леченных больных; 6–8 мг/(мл·мин) – для первичных пациентов. При AUC 4–5 и 6–7 мг/(мл·мин) существенно различается частота тромбоцитопении III–IV степени (16% и 33%) и лейкопении III–IV степени (13% и 34%).

ПАКЛИТАКСЕЛ (П)

В настоящее время можно четко охарактеризовать спектр токсичности моноХТ П и его комбинаций с другими цитостатиками на основании результатов исследований по I–II–III фазам. Рекомендуются методики назначения П различаются по уровню разовых доз, длительности инфузии и периодичности введения препарата. С точки зрения меньшей токсичности (по сравнению с 24-часовыми инфузиями), предпочтение отдается режиму 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии каждые 3 нед (наиболее часто используемый вариант ХТ П). В последнее время продемонстрирована лучшая переносимость П при еженедельных 1-часовых введениях в дозе 80 мг/м², без снижения противоопухолевой эффективности.

Наиболее частым осложнением ХТ П является гематотоксичность, зависящая от уровня дозы и методики назначения препарата. П в основном угнетает гранулоцитопоз: *нейтропения* регистрируется у 90% больных (IV степень – в 52% наблюдений).

По аналогии с правилами, применяемыми при проведении миелодепрессивных режимов ХТ, *не допускается назначение П при исходном уровне нейтрофилов крови менее 1500/мм³ как при первичном лечении, так и при последующих введениях. В случаях нейтропении IV степени, сохраняющейся в течение 7 дней и более, осуществляется снижение дозы П при повторных введениях на 20%*. Нейтропения не носит кумулятивный характер, развивается обычно на 8–10-е сутки, восстановление числа нейтрофилов наблюдается к 15–21-му дню от начала лечения. Фебрильная нейтропения регистрировалась после введения П в 12% случаев; эпизоды инфекционных осложнений – у 30% больных (после проведения 9% курсов ХТ). Летальные исходы в связи с возникновением сепсиса, пневмонии, перитонита описаны у 1% больных. В связи с частым использованием сочетания П с ЦП следует отметить выявленную закономерность, касающуюся токсичности данного варианта ХТ, а именно: повышение степени выраженности и длительности при введении П после ЦП. Установлено, что при подобной последовательности назначения препаратов клиренс П снижается на 33%. В связи с этим целесообразно назначать П до введения ЦП.

Тромбоцитопению можно ожидать при применении П у 20% больных (III–IV степень – в 7% наблюдений). При этом геморрагический синдром описан у 14% больных.

Анемия на фоне ХТ с использованием П была зарегистрирована у 78% больных (III–IV степень – в 16% наблюдений). Трансфузии эритроцитарной массы потребовались 25% больных.

На втором месте после гематотоксичности по значимости среди осложнений ХТ П следует рассмотреть специфические для таксанов *реакции гиперчувствительности*, которые до отработки методик премедикации создавали серьезную проблему для больного и врача. Как правило, их можно ожидать на фоне проведения начальных курсов ХТ в течение первого часа инфузии П. В целом реакции гиперчувствительности описываются у 41% больных, но тяжелые – у 2% (на фоне проведения примерно 1% курсов, анализируемых в обзорной литературе). К тяжелым реакциям гиперчувствительности относятся гипотония, требующая дополнительных медикаментозных назначений, одышка, требующая назначения бронходилататоров, ангионевротический отек, генерализованная крапивница. *В случаях тяжелых реакций гиперчувствительности введение П должно быть немедленно прекращено, и назначена соответствующая терапия. От применения П в дальнейшем следует отказаться.*

Перед назначением П всем больным должна проводиться премедикация: а) дексаметазон 20 мг (внутрь или внутримышечно) за 12 и 6 ч до введения П; б) дифенгидрамин (димедрол) 50 мг внутривенно за 30 мин до введения П, либо другой блокатор H₁-гистаминовых рецепторов в эквивалентной дозе; в) циметидин 300 мг внутривенно за 30 мин до введения П, либо дру-

гой блокатор H₂-гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 50 мг).

Несмотря на проведение премедикации, у ряда больных наблюдаются легкие проявления реакций гиперчувствительности (приливы – 28%; кожная сыпь – 12%; гипотензия – 4%; одышка, чувство стеснения в грудной клетке), не требующие прекращения лечения.

Особого упоминания требуют регистрируемые при ХТ П явления кардиотоксичности. Наиболее часто среди кардиотоксических эффектов описывается брадикардия (3% больных), реже нарушения ритма в виде бессимптомной желудочковой тахикардии, bigemинии, нарушений проводимости в виде АВ-блокады. У больных с нормальной исходной ЭКГ в процессе ХТ в 14% случаев отмечено появление нарушений на ЭКГ. Описаны также летальные случаи в связи с кардиотоксичностью ХТ, включавшей П. Механизмы токсического воздействия таксанов на миокард изучаются, методы профилактики не разработаны, но рекомендуется с определенным вниманием в отношении кардиотоксичности использовать сочетание П с антрациклиновыми антибиотиками (снижение допустимой кумулятивной дозы последних; применение кардиопротектора кардиоксана).

Нейротоксичность – также часто регистрируемое при ХТ П осложнение, в основном в виде периферической нейропатии, которая регистрируется у 60% больных (III – IV степень – в 3% наблюдений). Частота данного вида токсичности зависит от кумулятивной дозы П: у 27% больных после 1 курса ХТ, в 34–51% случаев – после 2–10 курсов. Данное осложнение – дозолимитирующее; у 1% больных введение П приходится прерывать из-за нейротоксичности. Помимо амифостина (см. ниже), в отдельных предварительных исследованиях сообщалось об успешном применении для профилактики нейротоксичности П глутатиона, аналога АКГТ (4–9) – ORG 2766, нейротропина-3 [9].

Миалгии/артралгии также заметно ухудшают качество жизни больных на фоне ХТ П. Они регистрируются в 60% наблюдений (тяжелые – у 8% больных), но в отличие от нейротоксичности в отношении данных осложнений не наблюдается зависимости от доз и режимов назначения П.

Другие неспецифические токсические реакции либо не столь выражены, либо не влияют на проведение ХТ (алопеция – 87%, тошнота/рвота – 52%, диарея – 38%, мукозиты – 31%, запоры – 18% и т.д.).

ДОЦЕТАКСЕЛ (Д)

В результате клинических испытаний по I–II фазам установлен оптимальный режим моноХТ Д – 100 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 нед. При более продолжительных инфузиях (6 ч и 24 ч), при ежедневных режимах введения препарата среди токсических реакций отмечено существенное нарастание частоты мукозитов, которые на фоне закономерной для Д нейтропении способствуют повышению частоты септических эпизодов.

Основной дозолимитирующей токсичностью Д является *нейтропения*. Нейтропения IV степени имела место у 76% больных (после проведения 57% оцениваемых курсов ХТ). На основании анализа закономернос-

тей миелодепрессии у больных, которые не получали профилактически КСФ, установлено, что нейтропения возникает рано (максимальная глубина падения – на 8-й день после введения Д), характеризуется короткой продолжительностью (менее чем у 3% больных глубокая нейтропения сохранялась более 7 дней) и быстрым восстановлением показателей крови (в течение недели). При использовании КСФ для купирования миелодепрессии нейтропения IV степени продолжалась в течение 3 дней. Фебрильная нейтропения регистрировалась после проведения 3,2% курсов. Инфекционные осложнения на фоне нейтропении описаны у 20,1% больных и оказались фатальными в 1,6% наблюдений.

Тромбоцитопения является нечастым осложнением ХТ Д и была отмечена у 8,2% больных, в том числе III–IV степень – у 4% больных, с эпизодами кровотечений – в 1,6% случаев.

Токсичность Д в отношении эритропоэза (индуцированная ХТ *анемия*) также невелика (уровень гемоглобина менее 80 г/л – у 9,5% больных). Однако следует ожидать усугубления анемии в случае назначения Д при низком исходном уровне эритроцитов и гемоглобина крови, которые могли быть обусловлены, например, предшествующей ХТ препаратами платины.

В отношении способов снижения гематологической токсичности используются известные принципы уменьшения уровня разовых доз цитостатика и увеличение интервалов между циклами, что рассматривалось в предыдущих публикациях [1, 2]. Опыт показывает, что модификация доз и режимов цитостатического лечения в связи с миелодепрессией потребовалась у 14% больных при проведении 3,5% запланированных курсов. В некоторых центрах, где в программах ХТ изначально использовалась редуцированная доза Д (75 мг/м²), отмечено снижение частоты возникновения нейтропении IV степени без влияния на другие виды токсичности.

При нарушении функции печени (уровень АлАТ и/или АсАТ в 1,5 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышенным уровнем щелочной фосфатазы в 2,5 раза выше нормы) существенно (до 13,5%) возрастает частота инфекционных осложнений (при нормальных биохимических показателях – 2,3%); летальных исходов в результате токсичности ХТ (10,8% vs 0,5%); дерматотоксичности, мукозитов, реакций гиперчувствительности (8,1–10,8% vs 2,2–3,0%). *У больных с нарушениями биохимических показателей, отражающих функции печени, с первых курсов ХТ требуется снижение дозы Д на 25%. При исходном повышении уровня билирубина сыворотки крови (особенно в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы), если это повышение не связано с метастатическим поражением печени, от ХТ Д целесообразно воздержаться в связи с высоким риском летального исхода.*

Среди негематологических осложнений ХТ Д выделяют неспецифическую (характерную для многих цитостатиков) токсичность и побочные реакции, типичные для таксанов. Некоторые неспецифические токсические эффекты Д могут наблюдаться весьма часто: *алопеция* (у 82,9% больных), *астения* (у 69,2% больных; в 11,4% наблюдений – тяжелая), *нейротоксичность* в виде нейросенсорных реакций (у 50%

больных; в 3,8% наблюдений – III степени выраженности). В отличие от П нейротоксичность ХТ Д не столь выражена и, как правило, не приводит к необходимости модификации режимов или прекращению лечения. Другие неспецифические осложнения ХТ Д обычно легкие или средней степени тяжести: *артралгии* (10%), *миалгии* (20%), *тошнота* (40%), *рвота* (25%), *диарея* (43%), *мукозиты* (41%), *кардиотоксичность* в виде аритмий (2,5%).

Особого обсуждения требуют специфические для таксанов осложнения: реакции гиперчувствительности, кожные реакции и задержка жидкости в организме. Для уменьшения перечисленных токсических эффектов ХТ Д перед каждым введением препарата должна осуществляться стандартная премедикация кортикостероидами: *дексаметазон 8 мг (или метилпреднизолон 32 мг) внутрь за 13, 7, 1 ч до инфузии, через 10 ч и далее в течение 3 сут, 2 раза в день.*

Назначение антагонистов Н₁- и Н₂-гистаминовых рецепторов в качестве стандартной сопроводительной терапии не требуется.

При проведении испытаний Д без премедикации *реакции гиперчувствительности* отмечены у 25,5% больных (тяжелые в виде выраженной гипотензии, сосудистого отека, бронхоспазма – в 6,6% случаев). Реакции гиперчувствительности I–II степени (приливы, чувство стеснения в грудной клетке, одышка, озноб) наблюдаются, как правило, в первые 10 мин инфузии Д на фоне 1 или 2 циклов ХТ и могут быть скомпенсированы дополнительным назначением антигистаминных препаратов и замедлением скорости введения цитостатика.

Кожные реакции (у 56,4% больных) могут быть разнообразными от отдельных эритематозных пятен и бляшек в некоторых частях тела до генерализованной зудящей макропапулярной сыпи. Описаны проявления дерматотоксичности в виде сухости и десквамации кожи. Благодаря премедикации кортикостероидами и использованию симптоматических средств кожные реакции в настоящее время не препятствуют продолжению ХТ.

Дистрофические изменения ногтей (гиперпигментация ложа ногтей, отслойка последних – онихолизис) описывались у 29% больных, подвергавшихся ХТ Д.

Задержка жидкости в организме (наиболее часто проявляющаяся периферическими отеками вплоть до анасарки, реже – плевритом, асцитом, перикардиальным выпотом) благодаря применению кортикостероидов в настоящее время почти не требует прекращения ХТ (только у 1,6% больных; в то время как без премедикации ХТ Д в связи с данным осложнением лечение прекращалось в 21,2% случаев). Благодаря использованию кортикостероидов симптом задержки жидкости проявляется при большей кумулятивной дозе Д (797 мг/м² при наличии пре- и постмедикации, 509 мг/м² у больных, не получавших кортикостероиды).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьев В.Б. Осложнения химиотерапии рака ободочной кишки и методы их лечения // Практическая онкология. – 2000. – №1. – С. 31–36.
2. Подольцева Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Там же. – №2. – С. 31–37.
3. Budd G.T., Ganapathi R., Adelstein D.J. et al. Randomized trial of carboplatin plus amifostine versus carboplatin alone in patients with advanced solid tumors// *Cancer (Philad.)*– 1997.–Vol.80.–P.1134–1140.
4. Budd G.T., Ganapathi R., Wood L. Approaches to managing carboplatin-induced thrombocytopenia: Focus on the role of amifostine// *Semin. Oncol.*– 1999.–Vol.26 (Suppl. 7).–P. 41–50.
5. Buntzel J., Kuttner K., Russell L. et al. Selective cytoprotection by amifostine in the treatment of head and neck cancer// *Proc. ASCO.*– 1997.–Vol.16.–P. 393.
6. Calhoun E. A., Bennett C.L. Pharmacoeconomics of amifostine in ovarian cancer// *Semin. Oncol.*–1999.–Vol. 26 (Suppl. 7).–P. 107–114.
7. Calvert A.H., Vewell D.R., Gumbrell L.H. et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function // *J. Clin. Oncol.*–1989.–Vol.17.–P.1748–1756.
8. Capizzi R.L. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: Laboratory and clinical aspects// *Semin. Oncol.*–1999.–Vol.26 (Suppl. 7).–P.72–81.
9. DiPaola R.S., Schuchter L. Neurologic protection by amifostine//*Ibid.*–P.82–88.
10. Dorr R.T., Holmes B.C. Dosing considerations with amifostine: A review of literature and clinical experience// *Ibid.*–P.108–119.
11. Hensley M.L., Schuchter L.M., Lindley C. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants// *J. Clin. Oncol.*–1999.–Vol.17.–P.3333–3355.
12. Kemp G., Rose P., Lurain J. et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide- and cisplatin-induced toxicities: Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer// *Ibid.*–1966.–Vol.14.–P.2101–2112.
13. Mehta M.P. Amifostine and combined-modality therapeutic approaches// *Semin. Oncol.*– 1999.–Vol.26 (Suppl. 7).–P.95–101.
14. Schiller J.H., Storer D., Berlin J. Amifostine, cisplatin and vinblastine in metastatic non-small-cell lung cancer. A report of high response rates and prolonged survival// *J. Clin. Oncol.*– 1996.–Vol.14.–P.1913–1921.
15. Schiller J.H. High dose cisplatin and vinblastine plus amifostine for metastatic non-small cell cancer// *Semin. Oncol.*– 1996.–Vol.23.–P.78–82.
16. Schuchter L.V., Glick J. The current status of WR 2721 (Amifostin): A chemotherapy and radiation therapy protector// *Biologic. Ther. Cancer.*–1993.–Vol.3.–P.1–10.
17. Schuchter L.V. Guidelines for administration of amifostine// *Semin. Oncol.*– 1996.–Vol.23 (Suppl. 8).–P.40–43.
18. Selvaggi G., Belani C.P. Carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: The role of amifostine// *Ibid.*– 1999.–Vol.26 (Suppl. 7).–P.51–60.
19. Tannehill S.P., Mehta M.P., Larson M. et al. Effect of amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small lung cancer: Results of a phase II trial// *J. Clin. Oncol.* – 1997.–Vol.15.–P.2850–2857.
20. Utley J.F., Marlowe C., Waddell W.J. Distribution of ³⁵S-labeled WR 2721 in normal and malignant tissues of the mouse// *Radiat. Res.*–1976.–Vol.68.–P.284–291.