

## Ведущая роль топотекана в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников

К.Е. Борисов

Башкирский государственный медицинский университет

Контакты: Константин Евгеньевич Борисов konstantin9671@rambler.ru

В обзоре представлены данные об эффективности применения ингибитора топоизомеразы I топотекана у больных с рецидивами рака яичников в сравнении с другими химиотерапевтическими агентами. Показано, что топотекан может быть препаратом выбора при платинорезистентных рецидивах. Для уменьшения степени гематологической токсичности рекомендовано еженедельное введение препарата в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни 28-дневного цикла терапии, эффективность которого сопоставима с эффективностью стандартного 5-дневного режима.

**Ключевые слова:** рак яичников, рецидив, бесплатиновый интервал, топотекан, еженедельное введение

### The leadership of topotecan in the treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer

K.E. Borisov

Bashkirsky State Medical University

The review presents data on the efficacy of topoisomerase I inhibitor topotecan in patients with recurrent ovarian cancer when compared with other chemotherapeutic agents. It is shown that topotecan may be the drug of choice for platinum-resistant relapse. To reduce the hematologic toxicity is recommended weekly injection of 4 mg/m<sup>2</sup> in 1, 8, 15 days of a 28-day cycle of therapy, as its effectiveness is comparable to the effectiveness of the standard 5-day regime.

**Key words:** ovarian cancer, recurrence, platinum-free interval, topotecan, weekly regimen

Раком яичников (РЯ) в Российской Федерации в 2009 г. заболело 12 843 женщины. В структуре онкологических заболеваний женских половых органов РЯ занимает 3-е место, однако смертность от этой патологии стабильно держится на 1-м месте, превосходя смертность от рака тела матки (РТМ) и рака шейки матки (РШМ). В 2009 г. умерло 7759 женщин [1]. Это связано прежде всего с особенностями течения заболевания, которое в 60–70 % случаев выявляется в III и IV стадиях. Несмотря на то что современное лечение с использованием максимально возможной циторедукции и последующей химиотерапии (ХТ) препаратами платины и таксанами обеспечивает опухолевый ответ (overall response — OR) у 70–80 % больных, большинство из них рецидивируют в разные сроки (в среднем через 16 мес) после окончания первичного лечения [2]. В настоящее время рецидивный РЯ рассматривается как хроническое персистирующее и, в целом, неизлечимое заболевание. Целью лечения в этой ситуации является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, что достигается путем контроля симптомов опухоли, продлением времени до прогрессирования, уменьшением связанной с лечением токсичности.

При выборе схемы лечения рецидивного РЯ ключевым моментом является длительность ремиссии. Чувствительность к повторному назначению препаратов платины коррелирует с длительностью интервала

между окончанием первичного лечения и временем возникновения рецидива [3]. При длительности ремиссии более 2 лет эффективность реиндукции препаратами платины сопоставима с эффективностью платины при первичном лечении. Рецидивы, возникшие через 12 мес и более после окончания лечения, являются платиночувствительными, и при них наибольший эффект достигается с помощью повторного назначения препаратов платины. Рецидивы, развившиеся ранее чем через 6 мес после окончания первичного лечения, расцениваются как платинорезистентные и требуют назначения бесплатиновых схем, так же как и прогрессирование в процессе первичной платиносодержащей терапии (платинорефрактерный РЯ). Рецидивы, возникшие в интервале от 6 до 12 мес, считаются частично платиночувствительными. В этом случае целесообразно максимальное продление бесплатинового интервала (БПИ) с помощью неплатиновых схем с целью добиться в дальнейшем большего ответа на платиновую реиндукцию [3].

Для лечения рецидивов РЯ, кроме препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел), используют такие препараты, как топотекан, пегилированный липосомальный доксорубицин (ПЛД), гемцитабин, алтьретамин, трео-сульфан, этопозид, винорельбин. Возможно назначение антиэстрогенов (тамоксифен), ингибиторов ароматазы. Изучаются некоторые таргетные препараты.

### Эффективность топотекана при рецидивах РЯ

Топотекан — полусинтетический алкалоид, водорастворимый дериват камптотецина — был синтезирован в конце 80-х годов XX в. Топотекан специфически ингибирует энзим топоизомеразу I, которая играет ключевую роль в механизмах репарации ДНК [4]. Экспрессия топоизомеразы I не зависит от клеточного цикла, однако противоопухолевая активность топотекана фазоспецифична и проявляется преимущественно в S-фазе [5]. Эффективность топотекана при РЯ была подтверждена в нескольких исследованиях II фазы [6–15] у пациенток с рецидивом заболевания после проведенной ранее ХТ препаратами платины (табл. 1). OR наблюдался у 14–33 % больных, стабилизация заболевания (stabilization of disease — SD) — у 18–48 %. Частота получения OR была выше у пациенток с платиночувствительным (19–33 %), чем у больных с платинорезистентным (14–18 %) рецидивом, хотя в целом контроль опухолевого роста (KOP = OR + SD) достигался приблизительно с одинаковой частотой: 43–80 % против 35–75 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (progression-free

survival — PFS) составила 4,5–11,2 мес, медиана общей выживаемости (overall survival — OS) — 6–21 мес.

На основании данных исследований II фазы, подтвердивших эффективность топотекана, были инициированы рандомизированные исследования III фазы по сравнению эффективности и безопасности применения топотекана и других препаратов при рецидивах РЯ.

### Сравнения топотекана с другими препаратами

#### Топотекан и паклитаксел

В исследовании W. Huinink Ten Bokkel et al. [16, 17] сравнивалась моно-ХТ (МХТ) топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед;  $n = 112$ ) и паклитакселем (175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед;  $n = 114$ ). OR между двумя препаратами достоверно не различался и составлял 20,5 % для топотекана и 13,2 % — для паклитаксела ( $p = 0,138$ ). SD длительностью  $\geq 8$  нед наблюдалась у 30 и 33 % пациенток соответственно. Медиана PFS составляла 18,9 и 14,7 нед ( $p = 0,076$ ) медиана OS — 63 и 53 нед соответственно ( $p = 0,44$ ). При подгрупповом анализе выявлено двукратное (хотя и статистически недостоверное) преимущество топотекана

Таблица 1. Эффективность применения топотекана при лечении рецидивов РЯ

| Автор                          | Число и характеристика больных | OR, % | SD, % | mPFS, мес | mOS, мес |
|--------------------------------|--------------------------------|-------|-------|-----------|----------|
| A.P. Kudelka et al., 1996 [6]  | 28 Pt-p.                       | 14    | 61    | 8,9       | 10       |
| G.J. Creemers et al., 1996 [7] | 92, из них:                    |       |       | 5         |          |
|                                | 34 Pt-рефр.                    | 5,9   |       |           |          |
|                                | 28 Pt-p.                       | 17,8  | 17,8  |           |          |
|                                | 30 Pt-ч.                       | 26,7  | 16,7  |           |          |
| E.M. Swisher et al., 1997 [8]  | 28 Pt-p.                       | 14,3  | 46,4  | 4,5       | 6        |
| M.A. Bookman et al., 1998 [9]  | 113, из них:                   |       |       | 4,2       | 10,8     |
|                                | 33 Pt-p.                       | 15,2  | 33,3  |           |          |
|                                | 26 Pt-ч.                       | 19,2  | 26,9  |           |          |
| P. Hoskins et al., 1998 [10]   | 63                             | 22,6  |       |           |          |
| W.P. McGuire et al., 2000 [11] | 46 Pt-ч.                       | 32,6  | 47,8  | 11,2      | > 21,5   |
| I.A. Malik, 2000 [12]          | 39 (50 % — Pt-p.)              | 28    |       | 4,6       | 11,3     |
| J.D. Li et al., 2002 [13]      | 29                             | 24,1  |       |           |          |
| N. Beshara et al., 2002 [14]   | 43                             | 21    | 39,5  | 7,1       | 11       |
| B. Karabulut et al., 2005 [15] | 26                             | 29    |       | 8         | 15       |

**Примечание.** Здесь и далее: mPFS — медиана PFS, mOS — медиана OS, Pt-p. — платинорезистентный, Pt-рефр. — платинорефрактерный, Pt-ч. — платиночувствительный.

перед паклитакселем по показателю OR у платинорезистентных больных (13,3 % против 6,7 %,  $p = 0,303$ ) и несколько меньшее преимущество — у платиночувствительных пациенток (28,8 % против 20 %,  $p = 0,213$ ). Частота развития нейтропении IV степени оказалась достоверно выше при использовании топотекана (79 % пациенток на 37 % курсов против 23 % больных на 9 % курсов,  $p < 0,01$ ), однако носила обратимый и некумулятивный характер. Качество жизни, оцененное по опроснику EORTC QLQ-C30, в обеих группах больных было одинаковым.

В этом исследовании пациентки при прогрессировании на исследуемом препарате могли получать в 3-й линии препарат сравнения. В итоге 110 больных принимали альтернативный препарат (61 — топотекан и 49 — паклитаксел). OR был достигнут у 13,1 % больных на топотекане и у 10,2 % — на паклитакселе, причем ранее большинство этих пациенток не ответили на предшествующую терапию 2-й линии. Это подтверждает тот факт, что паклитаксел и топотекан обладают сопоставимой эффективностью без перекрестной резистентности [18].

## Топотекан и ПЛД

В исследовании III фазы A.N. Gordon et al. [19, 20] (табл. 2) сравнивали МХТ ПЛД (50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед) и топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед). Было рандомизировано 474 пациентки (239 в группе ПЛД и 235 в группе топотекана). Больные классифицировались как платиночувствительные при БПИ длительностью > 6 мес. Таких пациенток насчитывалось 220 (46,4 %). Различий в частоте достижения OR (ПЛД — 19,7 % против топотекан — 17 %,  $p = 0,39$ ) и PFS (16,1 нед против 17 нед,  $p = 0,095$ ) между группами не зарегистрировано. Показатели OS также были одинаковы в течение первого года наблюдения, однако позднее были выявлены некоторые различия в пользу ПЛД. При субгрупповом анализе OS отмечено существенное преимущество ПЛД у платиночувствительных больных (107,9 нед против 70,1 нед,  $p = 0,017$ ) и отсутствие различий между препаратами у платинорезистентных пациенток (36 нед против 41 нед,  $p = 0,618$ ). Однако в данном исследовании не сообщалось о дальнейшем лечении больных при прогрессировании, в том числе и о числе пациенток с платиночувствительным РЯ, получивших реиндукцию препаратами платины. Кроме того, ПЛД на момент исследования не был зарегистрирован для лечения РЯ и был доступен только в процессе исследования. В связи с этим больные с прогрессированием на топотекане не могли в дальнейшем получать ПЛД, в то время как у пациенток, достигших прогрессирования на ПЛД, применение топотекана оказалось возможным. В итоге был сделан вывод о том, что препараты обладают равной эффективностью при рецидивах РЯ, и для

подтверждения преимуществ того или иного препарата необходимы дальнейшие исследования.

Интересные данные приводятся в исследовании J. Dupont et al. [21], где изучалось перекрестное последовательное назначение двух препаратов — ПЛД и топотекана. 64 пациентки получали сначала ПЛД, а затем, при прогрессировании, топотекан (Д → Т), а 25 больных — в обратной последовательности (Т → Д). Различий в стадии заболевания, возрасте, объеме операции и длительности БПИ между группами не зарегистрировано. Установлено, что последовательность назначения указанных препаратов не имела значения, и выживаемость больных в обеих группах была одинаковой: 18,28 мес против 17,75 мес.

Токсичность препаратов существенно различалась. При использовании топотекана значительно чаще наблюдалась гематологическая токсичность IV степени, что требовало редукции дозы в 52 % случаев и применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) — в 29 %. При использовании ПЛД наиболее часто встречались ладонно-подошвенная эритродизестезия (49 %, в том числе III–IV степени —

**Таблица 2.** Сравнение эффективности использования ПЛД и топотекана при лечении рецидивов РЯ

| Показатель                                             | ПЛД<br>(n = 239) | Топотекан<br>(n = 235) | p     |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-------|
| <b>Все больные:</b>                                    |                  |                        |       |
| OR, %                                                  | 19,7             | 17                     | 0,39  |
| SD, %                                                  | 32,2             | 40,4                   |       |
| mPFS, нед                                              | 16,1             | 17                     | 0,095 |
| mOS, нед                                               | 60               | 56,7                   | 0,341 |
| <b>Платиночувствительные больные (БПИ &gt; 6 мес):</b> |                  |                        |       |
| OR, %                                                  | 28,4             | 28,8                   | 0,964 |
| SD, %                                                  | 37,6             | 37,8                   |       |
| mPFS, нед                                              | 28,9             | 23,3                   | 0,037 |
| mOS, нед                                               | 108              | 71,1                   | 0,008 |
| <b>Платинорезистентные больные (БПИ &lt; 6 мес):</b>   |                  |                        |       |
| OR, %                                                  | 12,3             | 6,5                    | 0,118 |
| SD, %                                                  | 27,7             | 42,7                   |       |
| mPFS, нед                                              | 9,1              | 13,6                   | 0,733 |
| mOS, нед                                               | 35,6             | 41,3                   | 0,455 |

23 %) и стоматит (40 %, в том числе III–IV степени — 8 %). В то же время качество жизни пациенток, принимавших ПЛД и топотекан, было одинаковым.

### Топотекан и треосульфан

В еще одном исследовании III фазы [22] сравнивалась терапия 2-й линии топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед) и алкилирующим препаратом треосульфан (7 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) у больных с прогрессированием РЯ в течение 0–6 (1-я группа) и 6–12 (2-я группа) мес после терапии 1-й линии паклитакселом и карбоплатином (табл. 3).

Продemonстрировано достоверное превосходство топотекана в частоте и длительности ответа. Гематологическая токсичность III–IV степени значительно чаще встречалась при лечении топотеканом (63,9 % против 14,4 %,  $p < 0,0001$ ), однако частота развития фебрильной нейтропении была одинаковой. Качество жизни на топотекане и на треосульфате также не различалось.

Таблица 3. Сравнение эффективности применения топотекана и треосульфана при рецидивах РЯ

| Показатель                                             | Топотекан<br>(n = 120) | Треосульфан<br>(n = 119) | p      |
|--------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| Все больные:                                           |                        |                          |        |
| OR, %                                                  | 27,5                   | 16                       | 0,03   |
| SD, %                                                  | 30,8                   | 21                       |        |
| mPFS, нед                                              | 23,1                   | 12,7                     | 0,002  |
| mOS, нед                                               | 55                     | 41                       | 0,0023 |
| Платинорезистентные больные (БПИ < 6 мес):             |                        |                          |        |
| OR, %                                                  | 19,3                   | 7                        |        |
| SD, %                                                  | 24,6                   | 17,6                     |        |
| mPFS, нед                                              | 18,1                   | 9,4                      | 0,0476 |
| mOS, нед                                               | 48,7                   | 31,6                     | 0,1111 |
| Частично платиночувствительные больные (БПИ 6–12 мес): |                        |                          |        |
| OR, %                                                  | 34,9                   | 24,2                     |        |
| SD, %                                                  | 36,5                   | 24,2                     |        |
| mPFS, нед                                              | 28,9                   | 21,4                     | 0,0163 |
| mOS, нед                                               | 69,1                   | 59,3                     | 0,0068 |

### Топотекан и гемцитабин

М. Prasad et al. [23] провели сравнительное исследование эффективности топотекана и гемцитабина у больных платино- и таксанорезистентным РЯ. Топотекан был назначен 51 больной, всего проведено 264 цикла терапии (медиана — 4 цикла на пациентку). КОР наблюдался у 56 % больных с mPFS 3,6 мес и mOS 16,8 мес. Гемцитабин получали 56 пациенток, проведено 415 циклов (медиана — 5 циклов на больную). КОР был достигнут у 23,2 % пациенток с mPFS 1,8 мес и mOS 8,2 мес, что в 2 раза меньше, чем при терапии топотеканом.

Таким образом, при платинорезистентном рецидиве РЯ топотекан в монотерапии существенно превосходит гемцитабин и треосульфан по частоте достижения ОР и выживаемости, недостоверно превосходит паклитаксел и имеет равную эффективность с ПЛД. Качество жизни пациенток при использовании всех указанных препаратов одинаково.

### Токсичность топотекана и пути ее уменьшения

Лечение топотеканом, так же как и любая другая ХТ, ассоциируется с большим количеством побочных эффектов, которые могут потенциально ухудшать качество жизни пациенток. Для уменьшения тяжести побочных эффектов могут использоваться несколько различных стратегий, например, пре- и постмедикация, модификация дозы и режима введения, изменение пути введения или использование комбинированных режимов.

### Особенности гематологической токсичности топотекана

На основе анализа 8 клинических исследований II и III фазы, в которых применялся топотекан (4124 курса у 879 больных), было показано, что нейтропения IV степени имела место у 78 % пациенток. Она начиналась в среднем через 10 дней после начала терапии, длилась в среднем 7 дней, причем наиболее выраженное снижение показателей крови наблюдалось после первого курса ХТ, в то время как в дальнейшем токсичность была менее выражена [24]. Аналогичная картина была отмечена в отношении тромбоцитопении. Надир был наиболее выражен после проведения первого курса ХТ ( $46 \times 10^9/\text{л}$ ) и достоверно отличался от такового после второго ( $82 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,0007$ ) и последующих курсов ХТ [25].

В целом лечение топотеканом переносилось удовлетворительно, и нередко больные могли получить более 6 запланированных курсов ХТ без выраженной токсичности, причем продление ХТ сопровождалось увеличением частоты достижения ОР и выживаемости. При ретроспективном анализе группы пациенток с рецидивным РЯ, фаллопиевых труб или перитоне-

альной карциномой, которые в случае отсутствия прогрессирования получили более 6 запланированных курсов МХТ топотеканом (8–22, в среднем 14 циклов на пациентку), ОР наблюдался у 53 % больных, у остальных была отмечена SD. В 2/3 случаев из-за гематологической токсичности пришлось редуцировать дозы, а половине пациенток потребовались гемотрансфузии и назначение Г-КСФ. Тем не менее медиана PFS составила 28 (от 9 до 88) мес, что довольно много для этой группы больных. Кумуляции токсического действия препарата не зафиксировано [26].

В более крупном метаанализе, включавшем результаты 5 клинических исследований ( $n = 523$ ) [27] также было показано, что пациентки, прекратившие лечение после 6 курсов МХТ не по причинам прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, имели медиану OS 83,6 нед по сравнению со 107 нед у больных, продолживших лечение.

#### Эффективность и безопасность сниженных доз топотекана

Несмотря на некумулятивный характер, гематологическая токсичность топотекана продолжает оставаться серьезной проблемой из-за необходимости редукции доз, отсрочки курсов, гемотрансфузий, дорогостоящего лечения Г-КСФ. С целью уменьшения токсичности препарата проводилось изучение эффективности и безопасности более низких доз, тем более что у большинства больных дозы все равно редуцируются из-за токсичности. В табл. 4 представлены результаты терапии многократно предлеченных (3-я и последующие линии ХТ) пациенток с платинорезистентным / рефрактерным РЯ. Эффективность применения сниженных доз сопоставима с эффективностью использования стандартного ре-

жима: 7–22 % больных достигли ОР длительностью 3–10 мес, еще 18–46 % — SD. Частота развития нейтропении IV степени была ниже, чем таковая в аналогичных исследованиях стандартной дозировки, хотя суммарное значение токсичности III и IV степени изменилось мало. Несмотря на то что прямого сравнительного исследования стандартных и низких доз топотекана не проводилось, тем не менее представленные данные свидетельствуют о том, что снижение суточной дозы топотекана в 5-дневном режиме с 1,5 до 1,0–1,25 мг/м<sup>2</sup> обладает существенно меньшей токсичностью без потери эффективности.

С учетом того что суммарная частота гематологической токсичности III–IV степени оставалась достаточно высокой даже при лечении сниженными дозами топотекана, были предприняты попытки модификации режимов введения, а именно:

- уменьшение длительности курса с 5 до 3 дней;
- длительная инфузия в течение 21 дня;
- еженедельная 72-часовая инфузия;
- еженедельная 24-часовая инфузия;
- еженедельное болюсное введение.

#### Эффективность и безопасность укороченного курса МХТ топотеканом

При изучении 3-дневного курса лечения топотеканом было установлено, что максимально переносимая доза (MTD) равна 3,75 мг/м<sup>2</sup>/день [34]. В нескольких исследованиях II фазы такой модифицированный курс продемонстрировал результаты, сопоставимые со стандартным 5-дневным режимом при меньшей токсичности. ОР был достигнут у 7–17 % платинорезистентных и у 14–43 % платиночувствительных больных, а КОР, в целом, у 28–54 и 61–74 % пациенток соответственно.

Таблица 4. Эффективность использования сниженных доз топотекана при рецидивах РЯ

| Автор                              | Число больных | ОР, % | SD, % | Нп III + IV / Нп IV, % | Тп III + IV / Тп IV, % |
|------------------------------------|---------------|-------|-------|------------------------|------------------------|
| E.M. Swisher et al., 1997 [8]      | 28            | 14,3  | 46,4  | 92/61                  | 67/42                  |
| G. Aravantinos et al., 1998 [28]   | 17            | 18    | 18    | 36/Нд                  | 50/Нд                  |
| H.A. Nielsen et al., 2000 [29]     | 30            | 7     | 27    | 86/33                  | 20/0                   |
| M. Rodriguez, P.G. Rose, 2001 [30] | 36            | 22    | 22    | 84/49                  | 35/5                   |
| B. Gronlund et al., 2002 [31]      | 43            | 11,6  | 30,2  | Нд/5,1                 | Нд/4,7                 |
| B. Piura, A. Rabinovich 2005 [32]  | 29            | 20,6  | 41,4  | 69/Нд                  | 9/Нд                   |
| S.K. Mitchell et al., 2005 [33]    | 27            |       |       | 87/0                   | 67/12                  |

Примечание. Здесь и далее: Нп — нейтропения, Тп — тромбоцитопения, Нд — нет данных.

Таблица 5. Эффективность проведения укороченного 3-дневного курса МХТ топотеканом у больных с рецидивами РЯ

| Автор                            | Число и характеристика больных (доза) | OR, %               | SD, % | Нп III + IV/ Нп IV, % | Тп III + IV / Тп IV, % |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------|-----------------------|------------------------|
| M. Markman et al., 2000 [35]     | 29 Pt-р. (1,5 мг/м <sup>2</sup> )     | 7                   | 21    | Нд/24                 | 10/0                   |
| D.S. Miller et al., 2003 [36]    | 29 Pt-ч. (2 мг/м <sup>2</sup> )       | 14                  | 55    | 90/60                 | Нд/3                   |
| J.V. Brown 3rd et al., 2003 [37] | 28 (2 мг/м <sup>2</sup> )             | 32 (43 % — у Pt-ч.) | 18    | 54/24                 | Нд/1                   |
| T.J. Herzog et al., 2006 [38]    | 40 Pt-ч. (2 мг/м <sup>2</sup> )       | 24                  | 50    | 90/Нд                 | 2/Нд                   |
| M. Calcagno et al., 2009 [39]    | 68 (1,5 мг/м <sup>2</sup> )           | 17                  | 37    | 18/0                  | 3/3                    |

При этом частота развития нейтропении и тромбоцитопении IV степени была меньше, чем таковая при стандартном 5-дневном курсе (табл. 5).

### Эффективность и безопасность длительных инфузий топотекана

Длительные инфузии топотекана были предложены на основании его механизма действия. Поскольку топотекан является S-фазоспецифичным, его цитотоксичность зависит от частоты введения: пролонгированная экспозиция топотекана повышает вероятность вхождения клеток в S-фазу клеточного цикла в период действия препарата, что приводит к увеличению числа клеток, подвергающихся апоптозу.

H. Hochster et al. [40] при проведении непрерывной 21-суточной инфузии (0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут) получили OR у 35 % больных, причем у платинорефрактерных пациентов OR составил 33 %. Нейтропения III степени отмечалась у 29 % больных, IV — у 4 %, тромбоцитопения III–IV степени — у 4 %. Значительно возросло количество пациенток с анемией: 52 % нуждались в гемотрансфузиях. M. Gore et al. [41] при проведении аналогичного лечения у 35 больных получили лишь 9 % OR при 9 % нейтропении IV степени. Еще в двух небольших исследованиях 14–21-суточных инфузий [42, 43] вообще не наблюдалось гематологической токсичности III–IV степени, при этом уровень OR был 17–22 % и SD — 33–44 %.

Более короткая 72-часовая (2 мг/м<sup>2</sup>/сут) еженедельная инфузия обеспечила скромный эффект — OR 9 % и SD 27 % при невысокой токсичности, а 24-часовые (8,5 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) инфузии вообще оказались неэффективными: OR 4–7 %, нейтропения IV степени — 86 % [44–46]. Поскольку для проведения длительных инфузий необходимы имплантация венозного порта и использование инфузионных помп, что чревато увеличением числа инфекционных осложнений, то эти режимы были признаны неудобными и в настоящее время не используются.

### Эффективность и безопасность еженедельного введения топотекана

Гораздо более широкое применение нашла методика еженедельного введения препарата. Одними из первых еженедельный режим изучили P. Hoskins et al. [10]. Топотекан вводился путем 24-часовой инфузии в дозе 1,75 мг/м<sup>2</sup> 4 нед каждого 6-недельного цикла. По сравнению со стандартным режимом применение еженедельной инфузии оказалось менее эффективным: OR 23 % против 3 % ( $p = 0,026$ ). Однако частота достижения SD составила 29 % против 44 %, и, таким образом, КОР в обеих группах был почти одинаковым: 52 % против 47 %. Медиана времени до прогрессирования составила 2,9 и 1,8 мес соответственно, а OS — 11 и 12,4 мес. Как и ожидалось, миелосупрессия III–IV степени наблюдалась значительно реже при использовании еженедельного режима, чем при 5-дневном (52 % против 94 %). Очень низкая частота получения OR в группе еженедельных инфузий в этом исследовании могла объясняться недостаточной дозовой плотностью топотекана. При стандартном 5-дневном режиме она составляет 2,5 мг/м<sup>2</sup>/нед, а при еженедельной инфузии в исследовании P. Hoskins et al. — лишь 1,2 мг/м<sup>2</sup>/нед. В дальнейшем доза топотекана была увеличена.

H.D. Homesley et al. [47] провели исследование эффективности еженедельного введения топотекана с эскалацией дозы. Установлено, что минимально эффективная доза составляет 2 мг/м<sup>2</sup>/нед, MTD — 6 мг/м<sup>2</sup>, а MTD без назначения Г-КСФ (рекомендованная к применению) — 4 мг/м<sup>2</sup>/нед. Нейтропения IV степени имела место лишь у 1 (3 %) из 35 больных, нейтропения III степени — у 17 %, тромбоцитопения III степени — у 9 %. OR наблюдался у 13 % и SD — у 19 % пациенток при дозах топотекана > 2 мг/м<sup>2</sup>. В дальнейшем было проведено несколько небольших исследований [48–58], которые продемонстрировали сопоставимую эффективность еженедельного и стандартного режимов. При этом было показано, что еженедельный режим одинаково эффек-

Таблица 6. Эффективность еженедельного введения топотекана при рецидивах РЯ

| Автор                            | Число больных (Рт-ч. / Рт-р.)     | Эффективность                                    | Нп III–IV, % | Тп III–IV, % |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|--------------|
| S.M. Bhoola et al., 2004 [48]    | 50 (0/50)                         | OR 31 %, SD 43 %                                 | 18           | 10           |
| R. Largillier et al., 2007 [49]  | 21 (0/21)                         | OR 23,8 %, mOS 20,1 мес                          | 33,3         | 4,8          |
| T. Le et al., 2007 [50]          | 22 (0/22)                         | OR 9,1 %, SD 31,8 %, mPFS 4,8 мес, mOS 15 мес    | 9            | Нд           |
| F. Abushahin et al., 2008 [51]   | 69 (0/69)                         | OR 20,3 %, mPFS 5,7 мес                          | 7            | 0,9          |
| T. Levy et al., 2004 [52]        | 23 (13/10)                        | OR 47,8 %, mPFS 4,9 мес, mOS 12 мес              | 4            | 17           |
| D.M. O'Malley et al., 2005 [53]  | 32 (16/16), 2,5 мг/м <sup>2</sup> | OR 18 %, SD 38 %                                 | 6            | 3            |
| T. Safra et al., 2007 [54]       | 63 (35/28)                        | OR 23,8 %, SD 54,1 %, mPFS 6,2 мес, mOS 22,3 мес | 7,9          | 4,8          |
| I. Vandenput et al., 2007 [55]   | 20 (8/12)                         | OR 10 %, SD 20 %, mPFS 5,8 мес                   | 55           | 20           |
| W.A. Spannuth et al., 2007 [56]  | 29 (29/0)                         | OR 13,6 %, SD 54,5 %, mPFS 3,2 мес, mOS 9,3 мес  | 31           | Нд           |
| R. Morris et al., 2008 [57]      | 41 (41/0)                         | OR 24 %, SD 42 %, mOS 21,2 мес                   | 17           | 7            |
| J.V. Brown 3rd et al., 2008 [58] | 39 (39/0)                         | OR 10,3 %, SD 10,3 %, mPFS 2,8 мес               | 7,7          | 2,6          |

тивен как у платиночувствительных, так и у платинорезистентных больных (табл. 6).

### Сравнение 5-дневного и еженедельного режимов введения топотекана

В исследовании GOG 146Q (T.J. Herzog et al. [59]) сравнивали эффективность 5-дневного режима введения топотекана в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед и еженедельного режима препарата в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед у пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ, фаллопиевых труб и первичной перитонеальной карциномы. Нейтропения III–IV степени отмечалась у 93 % против 28 % больных, тромбоцитопения III–IV степени — у 47 % против 9 %. Показатели эффективности были следующими: OR 26,7 % против 12,3 %, SD 53,3 % против 49,2 %, прогрессирование заболевания (PD) — 13,3 % против 32,3 %. К сожалению, в данном исследовании число больных в группах было различным, поскольку исследователи отказывались набирать пациенток в группу 5-дневного введения. В связи с этим в данную группу было включено всего 15 больных, что не позволило сделать выводы в отношении выживаемости. Можно было провести лишь косвенное сравнение выживаемости пациенток при использовании еженедельного режима с показателями выживаемости

при стандартном 5-дневном режиме из других исследований, проводимых GOG [11]. В исследовании T.J. Herzog mPFS при еженедельном режиме составляла 4,8 мес, что в 2 раза меньше, чем при стандартном режиме в исследовании GOG 146Q (9,6 мес), хотя на OS это не отражалось: при еженедельном введении mOS составляла 27,8 мес, а при стандартном введении в исследовании GOG 146Q — 20,2 мес.

Подобное исследование при платинорезистентных рецидивах РЯ провели J. Sehouli et al. (исследование TOWER [60]). Еженедельное введение топотекана имело равную эффективность со стандартным введением: OR наблюдался у 47 и 58 % больных соответственно ( $p = 0,2$ ), mPFS и mOS также существенно не различались: PFS 3,2 мес против 4,4 мес ( $p = 0,08$ ), mOS — 9,6 мес против 9,3 мес. При этом еженедельное введение топотекана достоверно реже вызывало анемию, нейтропению и тромбоцитопению.

Таким образом, установлено, что при сопоставимой активности еженедельный режим отличается от стандартного 5-дневного более благоприятным профилем токсичности, что может иметь значение при лечении повторных (особенно платинорезистентных) рецидивов, когда целью лечения является не столько достижение OR, сколько КОР и поддержание удовлетворительного качества жизни.

### Лекарственные комбинации с включением топотекана

Эффективность и безопасность поли-ХТ на основе топотекана

С целью повышения эффективности и уменьшения токсичности были предприняты попытки применения топотекана в комбинации с другими цитостатиками, зарегистрированными для лечения рецидивов РЯ, такими как гемцитабин (G), цисплатин (Cis), карбоплатин (Carb), оксалиплатин (Oxa), ПЛД, паклитаксел (P), доцетаксел (D), циклофосфамид (Cph), ифосфамид (Ifi), этопозид [61–75] (табл. 7). К сожалению,

было проведено только одно крупное рандомизированное исследование III фазы, в котором были сопоставлены монотерапия топотеканом и поли-ХТ (ПХТ) с включением топотекана [76].

Сравнению между собой подлежали:

- 1) монотерапия топотеканом в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни и 2 неплатиновые комбинации;
- 2) топотекан — 1 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни + этопозид — 50 мг перорально на 6–12-й дни каждые 3 нед;
- 3) топотекан в дозе 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни + гемцитабин — 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 600 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 нед.

Таблица 7. Эффективность использования комбинаций на основе топотекана при рецидивах РЯ

| Автор                                  | Комбинация                                                                                            | Число больных | Эффективность, % | Выживаемость, мес  | Токсичность, %                          |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| S. Gregg et al., 2001 [61]             | T 0,9 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + G 800 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни каждые 4 нед                | 24            | OR 12,5, SD 37,5 |                    |                                         |
| J. Sehouli et al., 2004 [62]           | T 0,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + G 600–800 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед        | 23            | OR 26, SD 17     | mOS 15,3           | Тп IV — 1,2                             |
| F. Joly et al., 2009 [63]              | T 2,5 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + G 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед     | 77            | OR 14, SD 53     | mPFS 3,7, mOS 12,1 | Нп III — 17, Нп IV — 4                  |
| D. Gupta et al., 2009 [64]             | T 3,5 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + D 30 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед       | 27            | OR 25, SD 13     | mPFS 8,5, mOS 18,5 | Нп IV — 4                               |
| G.P. Stathopoulos et al., 2007 [65]    | T 1,75 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + P 70 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед      | 45            | OR 39, SD 43     | mOS 9              | Нп III — 11                             |
| S.A. Gramande, M.S. Piver, 1999 [67]   | T 0,6 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + Cis 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 4 нед                | 20            | OR 13,3, SD 60   | mPFS 4, mOS 7      | Нп IV — 30, Тп IV — 50                  |
| H. Kang et al., 2009 [68]              | T 1 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + Carb AUC 5 на 5-й день каждые 3 нед                               | 59            | OR 26,4          | mPFS 6, mOS 19     | Нп IV — 40,7, Тп IV — 32,2              |
| P.G. Rose et al., 011 [69]             | T 2,5 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + Carb AUC 5 каждые 3 нед                                     | 55            | OR 31            | mPFS 10,2          | Нп III — 29, Нп IV — 11                 |
| D. Koensgen et al., 2008 [70]          | T 0,75 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Carb AUC 5 каждые 3 нед                                        | 26            | OR 67            | mPFS 9,5, mOS 19,4 | Нп IV — 0,7, Нп III — 26,2, Тп III — 31 |
| J.C. Elkas et al., 2007 [71]           | T 2–4 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + Оха 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед     | 13            | OR 0, SD 44      |                    | Нп III — 15,4                           |
| M. Verhaar-Langereis et al., 2006 [72] | T 1 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + ПЛД 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед                  | 27            | OR 28            | mPFS 7, mOS 9,2    | Нп III–IV — 70, Тп III–IV — 41          |
| S. Chiara et al., 2004 [73]            | T 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Ifi 1,5 г/м <sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни (+ месна) каждые 3 нед | 39            | OR 41, SD 25,6   | mOS 15             | Нп III–IV — 25                          |
| P. Hanjani et al., 2002 [74]           | T 1,25 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Cph 600 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед              | 36 (17/19)    | OR 25, SD 44,5   | mPFS 5,4, mOS 23,5 | Нп IV — 68,6, Тп III — 18,3             |

Существенных различий между этими тремя группами ни по частоте достижения OR (27,8 % против 36,1 % против 31,6 %), ни по показателям OS не зарегистрировано. Однако применение комбинированных схем достоверно чаще сопровождалось развитием тромбоцитопении и нейтропении.

Таким образом, в настоящее время нет данных, свидетельствующих о преимуществах ПХТ перед МХТ топотеканом при платинорезистентных рецидивах РЯ.

### *Эффективность и безопасность комбинаций топотекана с некоторыми таргетными препаратами*

В последнее время появилось новое направление в лечение рецидивов РЯ — включение в схемы терапии таргетных препаратов, в частности действующих на ангиогенез. В опытах *in vitro* было установлено, что метронормное введение топотекана оказывает выраженное действие на эндотелий сосудов, уменьшая плотность сосудистой сети в опухоли и снижая уровень проангиогенных регуляторов Hif-1 $\alpha$  и VEGF [77]. Предполагалось, что добавление к топотекану антиангиогенных препаратов приведет к синергизму комбинации. L.S. Downs Jr. et al. [78] провели сравнение эффективности монотерапии топотеканом с комбинацией топотекана и талидомида. OR наблюдался у 21 % больных на топотекане и у 47 % — при использовании комбинированной схемы ( $p = 0,036$ ), медиана PFS составила 4 мес против 6 мес ( $p = 0,02$ ), а медиана OS — 14,8 мес против 18,8 мес ( $p = 0,67$ ). Добавление талидомида сопровождалось увеличением частоты развития тромбоцитопении и неврологических нарушений.

В исследовании II фазы K.F. McGonigle et al. [79] изучали еженедельное применение топотекана в комбинации с бевацизумабом, который вводился по 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждого 4-недельного цикла. Сорок

платинорезистентных пациенток получили в среднем по 8 курсов ХТ. У 25 % больных был достигнут OR и у 35 % — SD, т. е. KOP составил 60 %. Медианы PFS и OS составили 7,8 и 16,6 мес соответственно. Токсичность III–IV степени была представлена нейтропенией (18 %), гипертензией (20 %) и гастроинтестинальными нарушениями (18 %). В целом комбинация продемонстрировала достаточно высокую активность (25 %) по сравнению с монотерапией топотеканом (14–18 %) при невысокой токсичности и рекомендована к дальнейшему изучению.

Кроме того, продолжается исследование комбинаций топотекана с сорафенибом [80], эрлотинибом [81], лапатинибом [82], пазопанибом [83].

### **Заключение**

РЯ занимает 1-е место по смертности у женщин с опухолями половых органов, что связано с высоким уровнем рецидивирования и формированием резистентности к проводимой терапии. Топотекан является препаратом выбора для лечения платинорезистентного РЯ. По эффективности и продолжительности эффекта он превосходит гемцитабин и треосульфат, недостоверно превосходит паклитаксел и сопоставим с ПЛД. Дозолимитирующим видом токсичности служит нейтропения, которая может быть существенно уменьшена снижением разовой дозы с 1,5 до 1 мг/м<sup>2</sup> или уменьшением длительности курса с 5 до 3 дней. Еженедельное введение топотекана в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> является предпочтительным, поскольку при сопоставимой эффективности со стандартным режимом его гематологическая токсичность в несколько раз ниже. Добавление к топотекану других ХТ-агентов, как правило, не приводит к увеличению эффективности, но более токсично. Исключение составляют комбинации топотекана с антиангиогенными препаратами бевацизумабом или талидомидом, которые рекомендованы к дальнейшему изучению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3).
2. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. J Clin Oncol 2009; 27(9):1419–25.
3. Bookman M.A. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. The Oncologist 1999;4(2):87–94.
4. Kingsbury W.D., Boehm J.C., Jakas D.R. et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. J Med Chem 1991;34(1):98–107.
5. Del Bino G., Lassota P., Darzynkiewicz Z. The S-phase cytotoxicity of camptothecin. Exp Cell Res 1991;193:27–35.
6. Kudelka A.P., Tresukosol D., Edwards C.L. et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1996;14(5):1552–7.
7. Creemers G.J., Bolis G., Gore M. et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. J Clin Oncol 1996;14(12):3056–61.
8. Swisher E.M., Mutch D.G., Rades J.S. et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;66(3):480–6.
9. Bookman M.A., Malmstrom H., Bolis G. et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. J Clin Oncol 1998;16(10):3345–52.
10. Hoskins P., Eisenhauer E., Beare S. et al. Randomized phase II study of two schedules of

- topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2233–7.
11. McGuire W.P., Blessing J.A., Bookman M.A. et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1062–7.
12. Malik I.A. An open label evaluation of topotecan in patients with relapsed or refractory epithelial ovarian cancer — single institution experience in a developing country. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(6):443–8.
13. Li J.D., Guan Z.Z., Liu J.H. et al. Phase II clinical study of topotecan hydrochloride in patients with recurrent advanced ovarian cancer. *Ai Zheng* 2002;21(4):416–20.
14. Beshara N., Fung Kee Fung M., Faught W. The role of topotecan as second-line therapy in patients with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2002;23(4):287–90.
15. Karabulut B., Sezgin C., Terc M.C. et al. Topotecan in platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Chemotherapy* 2005;51(6):347–51.
16. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183–93.
17. Ten Bokkel Huinink W., Lane S.R., Ross G.A. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):100–3.
18. Gore M., Ten Bokkel Huinink W., Carmichael J. et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1893–900.
19. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312–22.
20. Gordon A.N., Tonda M., Sun S., Rackoff W. Doxil Study 39–40 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomised study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1–8.
21. Dupont J., Aghajanian C., Andrea G. et al. Topotecan and liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: is sequence important? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):68–73.
22. Meier W., du Bois A., Reuss A. et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol* 2009;114(2):199–205.
23. Prasad M., Ben-Porat L., Hoppe B. et al. Costs of treatment and outcomes associated with second-line therapy and greater for relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):223–8.
24. Armstrong D.K., Spriggs D., Levin J. et al. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist* 2005;10(9):686–94.
25. Goldwasser F., Buthaud X., Gross M. et al. Decreased topotecan platelet toxicity with successive topotecan treatment cycles in advanced ovarian cancer patients. *Anticancer Drugs* 1999;10(3):263–5.
26. Cormio G., Loizzi V., Gissi F. et al. Long-term topotecan therapy in recurrent or persistent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(2):153–5.
27. Mobus V., Kieback D.G., Kaubitzsch S.K. Duration of chemotherapy with topotecan influences survival in recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Anticancer Res* 2007;27(3):1581–7.
28. Aravantinos G., Zafiropoulos A., Bafaloukos D. et al. Topotecan in heavily pretreated platinum resistant ovarian cancer patients. 10th Symposium of New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, 1998. Abstr 67.
29. Nielsen H.A., Nielsen D., Engelholm S.A. Effect of topotecan on serum CA-125 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:383–8.
30. Rodriguez M., Rose P.G. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:257–62.
31. Gronlund B., Hansen H.H., Høgdall C., Engelholm S.A. Efficacy of low-dose topotecan in second-line treatment for patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;95(8):1656–62.
32. Piura B., Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(4):612–7.
33. Mitchell S.K., Carson L.F., Judson P., Downs L.S. Jr. Efficacy and tolerability of lower-dose topotecan in recurrent ovarian cancer: a retrospective case review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):793–8.
34. Brown 3rd J.V., Peters 3rd W.A., Rettenmaier M.A. et al. A phase I trial of a 3-day topotecan Q 21 days for recurrent epithelial cancers of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000;79:495–8.
35. Markman M., Kennedy A., Webster K. et al. Phase 2 evaluation of topotecan administered on a 3-day schedule in the treatment of platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:116–9.
36. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., McMeekin D.S. Phase II evaluation of three-day topotecan in recurrent platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2003;98(98):1664–9.
37. Brown J.V. 3rd, Peters W.A. 3rd, Rettenmaier M.A. et al. Three-consecutive-day topotecan is an active regimen for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88(2):136–40.
38. Herzog T.J., Powell M.A., Rader J.S. et al. Phase II evaluation of a 3-day infusion of topotecan in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):637–41.
39. Calcagno M., Bellati F., Palaia I. et al. Three-day topotecan schedule in heavily pretreated recurrent ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):455–9.
40. Hochster H., Wädler S., Runowicz C. et al. Activity and pharmacodynamics of 21-day topotecan infusion in patients with ovarian cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. New York Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2553–61.
41. Gore M., Rustin G., Schüller J. et al. Topotecan given as a 21-day infusion in the treatment of advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;84(8):1043–6.
42. Denschlag D., Watermann D., Horig K. et al. Topotecan as a continuous infusion over 14 days in recurrent ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2004;24(2):1267–9.
43. Elcas J.C., Holschneider C.H., Katz B. et al. The use of continuous infusion topotecan in persistent and recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):138–41.
44. Rose P.G., Gordon N.H., Fusco N. et al. A phase II and pharmacokinetic study of weekly 72-h topotecan infusion in patients with platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):228–34.
45. Markman M., Blessing J.A., Alvarez R.D. et al. Phase II evaluation of 24-h continuous infusion topotecan in recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):112–5.
46. Markman M., Blessing J.A., DeGeest K. et al. Lack of efficacy of 24-h infusional topotecan in platinum-refractory ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 1999;75(3):444–6.
47. Homesley H.D., Hall D.J., Martin D.A. et al. A dose-escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):394–9.
48. Bhoola S.M., Coleman R.L., Herzog T. et al. Retrospective analysis of weekly topotecan as salvage therapy in relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):564–9.

49. Largillier R., Valenza B., Ferrero J.M. et al. Haematological evaluation of weekly therapy with topotecan for the treatment of recurrent ovarian cancer resistant to platinum-based therapy. *Oncology* 2007;73(3-4):177-84.
50. Le T., Hopkins L., Baines K.A. et al. Prospective evaluation of weekly topotecan in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):428-31.
51. Abushahin F., Singh D.K., Lurain J.R. et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):53-7.
52. Levy T., Inbar M., Menczer J. et al. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):686-90.
53. O'Maley D.M., Azodi M., Makkenchery A. et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;98:242-8.
54. Safra T., Menczer J., Bernstein R. et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):205-10.
55. Vandenput I., Amant F., Neven P. et al. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2007;17(1):83-7.
56. Spannuth W.A., Leath C.A. 3rd, Huh W.K. et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):591-5.
57. Morris R., Alvarez R.D., Andrews S. et al. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):346-52.
58. Brown J.V.3rd, Rettenmaier M.A., Lopez K.L. et al. A phase II, multicenter trial of weekly topotecan in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial cancers of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):249-54.
59. Herzog T.J., Sill M.W., Walker J.L. et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120(3):454-8.
60. Sehouli J., Stengel D., Harter P. et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(2):242-8.
61. Greggi S., Salerno M.G., D'Agostino G. et al. Topotecan and gemcitabine in platinum/paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Oncology* 2001;60(1):19-23.
62. Sehouli J., Stengel D., Oskay G. et al. Dose finding study for combination treatment with topotecan and gemcitabine of patients with recurrent ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with Paclitaxel and platinum. *Onkologie* 2004;27(1):58-64.
63. Joly F., Petit T., Pautier P. et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: a French multicenter phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):382-8.
64. Gupta D., Owers R.L., Kim M. et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):327-30.
65. Stathopoulos G.P., Malamos N.A., Aravantinos G. et al. Weekly administration of topotecan-paclitaxel as second-line treatment in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60(1):123-8.
66. Lortholary A., Largillier R., Weber B. et al. Weekly paclitaxel as single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23(2):346-52.
67. Gramande S.A., Piver M.S. Role of salvage chemotherapy with topotecan and cisplatin in patients with paclitaxel- and platinum-resistant recurrent ovarian or primary peritoneal cancer: a phase II pilot study. *J Surg Oncol* 1999;72(3):162-6.
68. Kang H., Kim T.J., Lee Y.Y. et al. Topotecan combined with carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer: results of a single-institutional phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):210-4.
69. Rose P.G., Monk B.J., Provencher D. et al. An open-label, single-arm Phase II study of intravenous weekly (Days 1 and 8) topotecan in combination with carboplatin (Day 1) every 21 days as second-line therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):38-42.
70. Koensgen D., Stengel D., Belau A. et al. Topotecan and carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results of multicenter NOGGO: phase I/II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(3):393-400.
71. Elkas J.C., Winter W.E. 3rd, Chernofsky M.R. et al. A phase I trial of oxaliplatin and topotecan in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):422-7.
72. Verhaar-Langereis M., Karakus A., van Eijkeren M. et al. Phase II study of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and topotecan in platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):65-70.
73. Chiara S., Tognoni A., Pastrone I. et al. Topotecan and ifosfamide as salvage treatment in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):474-8.
74. Hanjani P., Nolte S., Shahin M.S. Phase II evaluation of 3-day topotecan with cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):278-84.
75. Hochster H., Chen T.T., Lu J.M. et al. Tolerance and activity of oxaliplatin with protracted topotecan infusion in patients with previously treated ovarian cancer. A phase I study. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):500-4.
76. Sehouli J., Stengel D., Oskay-Oezcelik G. et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3176-82.
77. Merrit W.M., Danes C.G., Shahzad M.M.K. et al. Anti-angiogenic properties of metronomic topotecan in ovarian carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2009;8(16):1596-603.
78. Downs L.S. Jr., Judson P.L., Argenta P.A. et al. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2008;112(2):331-9.
79. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Combined weekly topotecan and bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(16):3731-40.
80. Ramasubbaiah R., Perkins S.M., Schilder J. et al. Sorafenib in combination with weekly topotecan in recurrent ovarian cancer, a phase I/II study of the Hoosier Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):499-503.
81. Schwartzberg L.S., Stewart C.F., Schaiquevich P. et al. Phase I dosage-finding and pharmacokinetic (PK) study of intravenous topotecan and oral erlotinib in patients (pts) with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;20; abstr 2549.
82. Molina J.R., Kaufmann S.H., Reid J.M. et al. Evaluation of lapatinib and topotecan combination therapy: tissue culture, murine xenograft, and phase I clinical trial data. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7900-8.
83. Hashimoto K., Man S., Xu P. et al. Potent preclinical impact of metronomic low-dose oral topotecan combined with the antiangiogenic drug pazopanib for the treatment of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):996-1006.