

## Место топотекана в лечении онкогинекологических больных

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, В.В. Косый<sup>2</sup>, Д.А. Астахов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»;

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>2</sup>отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России;

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Высокие показатели заболеваемости, латентное течение болезни, зачастую бессимптомное ее начало, неэффективное лечение 1-й линии приводят к частому развитию рецидивов опухолей, что обуславливает необходимость применения препаратов 2-й и 3-й линий. Использование топотекана в рамках стандартного режима ограничено вследствие возможного развития миелосупрессии, поэтому требуется изучение новых режимов лечения. Для снижения гематологической токсичности рекомендуется еженедельное введение препарата в дозировке 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии; эффективность этой схемы сравнима с таковой стандартного 5-дневного режима. Нами была проведена оценка токсичности препарата, а также определение эффективности комбинированной терапии топотеканом и бевацизумабом (еженедельно) у пациенток со вторичным платинорезистентным раком яичников, брюшины, маточных труб, эндометрия и шейки матки. Больные получали топотекан в дозировке 3,5–4 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумаб в дозировке 7 мг/кг в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии до появления признаков прогрессирования заболевания или серьезных токсических эффектов. Первичной задачей исследования была оценка токсичности и эффективности препарата.

Комбинированный режим, включающий в себя топотекан еженедельно и бевацизумаб, продемонстрировал приемлемый уровень токсичности, а также обнадеживающие показатели эффективности при лечении пациенток с платинорезистентными опухолями.

**Ключевые слова:** рецидив рака яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, топотекан, бевацизумаб, еженедельный режим

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-52-56

### The role of topotecan in cancer gynecology treatment

A.G. Kedrova<sup>1,2</sup>, V.V. Kosy<sup>2</sup>, D.A. Astakhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;

91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia;

28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

The high morbidity, often latent, asymptomatic disease development is not optimal therapy in the first line, causes the development of the frequent recurrence of tumors, requiring second and thirds lines of chemotherapy. The use of topotecan in standard mode is limited by myelosuppression, therefore the new regimes are studied. 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. We determined the toxicity and efficacy of combined weekly topotecan and bevacizumab in patients with secondary platinum-resistant ovarian, peritoneal, fallopian tube, endometrium and cervix cancer. Patients were treated topotecan 3,5–4 mg/m<sup>2</sup> and bevacizumab 7 mg/kg on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle until progressive disease or excessive toxicity. The primary end point was efficacy and toxicity.

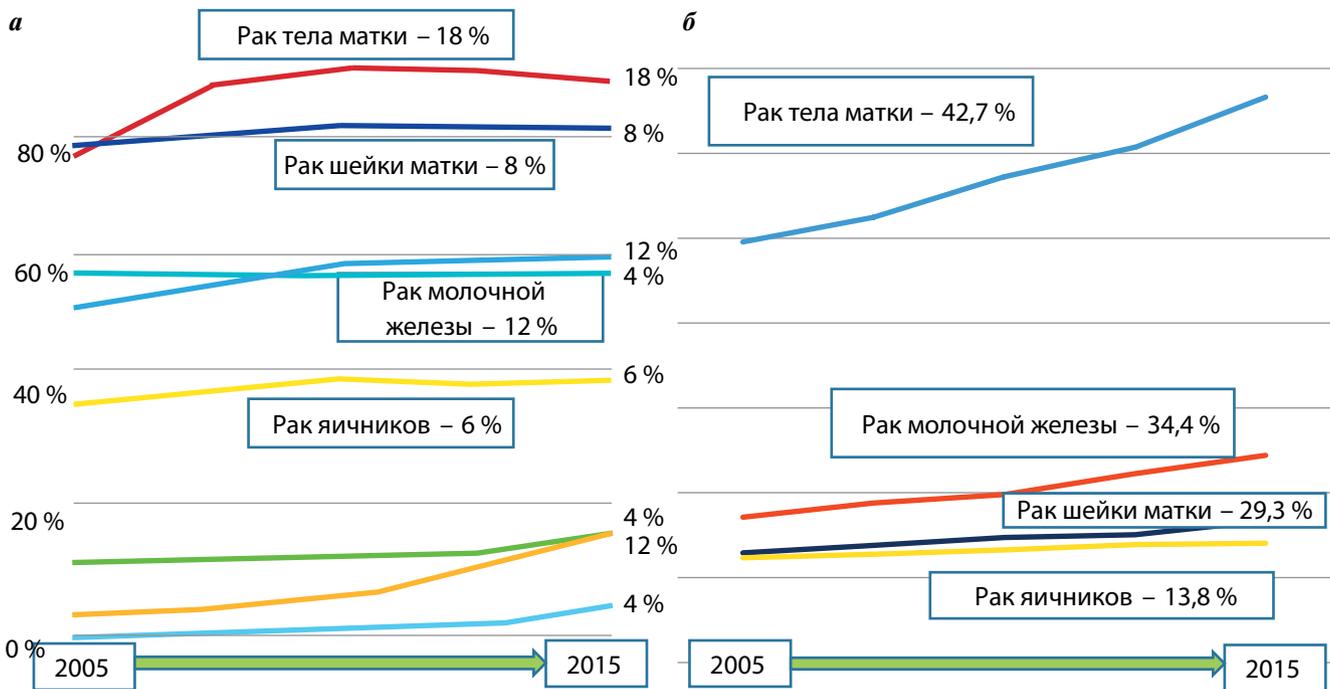
Combination on weekly topotecan and bevacizumab showed acceptable toxicity and encouraging efficacy in patients with platinum-resistant tumors.

**Key words:** relapse of ovarian cancer, endometrium cancer, cervix cancer, topotecan, bevacizumab, weekly regimen

Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (ОЖРС) в России имеет выраженную тенденцию к увеличению (см. рисунок 1) [1, 2], что подтверждает актуальность оптимизации лечения и индивидуального подбора терапии.

Опухоли женской репродуктивной системы являются самыми распространенными у женщин, составляя почти 38 %, образуя крайне гетерогенную патологическую группу и часто требуя в лечении проведения

химиотерапии. Несмотря на различные пути канцерогенеза в этих опухолях и обнаруживаемые изменения в различных генах, такие больные часто получают в первой линии стандартную химиотерапию препаратами платины и таксанами, без персонализированного подхода к лечению. Например, мутации в *TP53*, *Rb1*, *BRCA1* или *BRCA2*, характерны для серозного рака высокой степени злокачественности или трижды негативного рака молочной железы; мутации генов



Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы в США (а) и в России (б)

гомологичной рекомбинации *HR*, *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA* характерны для эндометриоидного рака; мутации генов *BRAF* или *KRAS* встречаются при серозном раке низкой степени злокачественности или муцинозных опухолях [3, 4]. Такие отличия будут приводить к различному ответу на химиотерапию и определять большое число больных с рефрактерными или платинорезистентными опухолями. Выбор 2-й линии лечения должен основываться на знании патогенеза болезни, оценке эффекта от предыдущего лечения и функционального статуса больной. С учетом того, что с конца 1990-х годов комбинация паклитаксел и цисплатин/карбоплатин, позволяющая получить объективный ответ у 60 % больных, вошла в стандарты 1-й линии лечения онкогинекологического рака, для 2-й и 3-й линий терапии возникло такое понятие, как платиночувствительная или платинорефрактерная опухоль (табл. 1) [5].

При детальном анализе современных исследований была выявлена недостаточная состоятельность такого критерия, только учет всех прогностических факторов, включая гистоиммунохимическую и генетическую оценку опухоли, позволяет более точно выбрать агент для последующих линий лечения. Дискуссии по тактике лечения больных с персистирующим раком яичников или рецидивами рака тела матки в зависимости от времени и локализации рецидива болезни привели к поиску новых схем терапии, например включающих топотекан. Работа S. Engelholm и соавт. показала 100 % эффективность комбинации: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> на 5-й день, карбоплатин

Таблица 1. Критерии платиночувствительности и платинорезистентности [6]

Сроки возникновения рецидива с момента окончания лечения препаратами платины	Рецидив
≥ 12 мес	Платиночувствительные
6–12 мес	Потенциально (частично) платиночувствительные
< 6 мес	Платинорезистентные
Прогрессирование на фоне лечения 1-й линии	Платинорефрактерные

AUC 5 на 5-й день и перорально топотекан 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1–6-й дни у 31 больной раком яичников, получавших лечение в качестве 1-й линии терапии. М.М. Негбен и соавт. и J. Spreyer и соавт. получили хорошую эффективность при применении длительной инфузии топотекана: паклитаксел 24 ч 110 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день, топотекан 0,3 мг/м<sup>2</sup>/день 120 ч (2–6-й дни) + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [7–9]. Сегодня топотекан может применяться в схемах лечения больных раком яичников, шейки матки, молочной железы и при мелкоклеточном раке [10–12]. Механизм цитотоксического действия топотекана (торговые названия: гикамтин, веротекан, топотекан-актавис) направлен на ингибирование ферментного комплекса

топоизомеразы I, что блокирует повторное сшивание нитей ДНК после синтеза ее новых спиралей. Возникающие повреждения ДНК в виде нарушений ее структуры приводят к невозможности деления клетки. При этом топотекан, сдерживая пролиферацию эндотелиальных клеток, тормозит неоангиогенез и имеет хороший синергизм с антиангиогенными препаратами [13]. Разрешение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) основывалось на результатах 1 сравнительного и 3 несравнительных клинических исследований по лечению рецидивов рака яичников. Большинство больных, по приведенным данным более 70 %, были платинорезистентными и менее 1/3 больных – платиночувствительными. Сравнение топотекана ( $n = 112$ ) с паклитакселом ( $n = 114$ ) во 2-й линии терапии показало несколько лучшую эффективность топотекана – 20,5 % (23/112) [14]. Одновременно в эксперименте был показан терапевтический синергизм паклитаксела с несколькими препаратами, в том числе и с топотеканом. Его исследования в 1-й линии терапии совместно с цисплатином показали высокую эффективность комбинации (в 93 % – объективный эффект, из них в 46 % – полная ремиссия), однако выраженная миелосупрессорная токсичность, развившаяся у 72 % больных, заставила отказаться от этой схемы в стандартном лечении [15]. При этом во 2-й линии терапии топотекан продемонстрировал возможность удлинить бесплатиновый интервал в лечении и вернуть чувствительность к производным платины и таксанам [16]. Исследование N. Gordon и соавт. показало эффективность 5-дневной схемы топотекана (1,25 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни с интервалом 21 день) для больных раком яичников с прогрессированием в сроки от 6 до 12 мес после первичного лечения. Частота объективного ответа составила 19,7 % (3,8 % – полный и 15,9 % – частичный ответ) при медиане времени без прогрессирования 17 мес [17]. Указанная в работе высокая гематологическая токсичность заставила искать другие схемы, не уступающие в эффективности. Опыт еженедельного режима введения топотекана (4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни) каждые 28 дней показал меньший процент гематологической токсичности, не уступая стандартному режиму [18]. Полихимиотерапия топотеканом 1 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с приемом внутрь эпопозида 50 мг/сут и полихимиотерапия топотеканом 0,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в комбинации с гемцитабином в дозе 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 600 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 нед показали эффективность, но также и гематологическую токсичность [19]. Комбинация топотекана по 0,75–1 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни, паклитаксела 175 мг/м<sup>2</sup>/3-часовая инфузия на 3-й день и карбоплатина АУС 4 на 3-й день продемонстрировала эффективность у 88,2 % (полная регрессия – 23,5 %) больных с рецидивами рака

яичников (оценено 17 пациенток), при этом гематологическая токсичность наблюдалась в 68 %, что лимитировало применение данной схемы лечения. Комбинация доцетаксел 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + топотекан 1 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни + Г-КСФ с 6-го дня оказалась эффективной у больных, резистентных к паклитакселу и цисплатину. По оценке данных 12 больных получено в 1 случае полный эффект (+22 мес), в 4 случаях частичный эффект (+2, 4, 6 и 6 мес) и в 4 – стабилизация [20]. Все указанные выше схемы лечения продемонстрировали хороший эффект. Однако к их недостаткам следует отнести непредсказуемую гематологическую токсичность и необходимость сопроводительной терапии. Можно также дополнительно отметить, что опыт нашего отделения в использовании 5-дневных схем показал удобство и экономичность фасовки топотекана по 1 мг во флаконе, что позволяло минимизировать потери препарата при составлении индивидуальной дозы. Наличие сегодня доступных эффективных стимуляторов образования нейтрофилов позволяет предупредить основной побочный эффект 5-дневной схемы.

При этом также накапливался опыт по применению топотекана в еженедельном режиме. Данные Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) у женщин с рецидивом рака эндометрия показали эффективность и безопасность такой схемы, гематологическая токсичность встречалась в 10 раз реже, чем при 5-дневном введении препарата [11]. Такие же обнадеживающие результаты были получены у 63 больных раком яичников [20]. Предпосылками к изучению топотекана в еженедельном режиме послужили данные о том, что уровни внутриклеточной топоизомеразы I после воздействия топотекана возвращались к исходным показателям через 7 дней [21]. Еще одним интересным свойством препарата являлся его синергизм с таргетными агентами: ингибиторами ангиогенеза, тирозинкиназ и СНЕК1 [22, 23]. К.Ф. McGonigle и Н.Г. Muntz изучали эффективность и безопасность еженедельного применения топотекана 4 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с еженедельным приемом бевацизумаба 7 мг/кг. Представленные данные по 40 больным с рецидивирующим раком яичников показали 60 % эффект при медиане безрецидивной выживаемости 7,8 мес, общей выживаемости 16,6 мес [13]. С учетом хорошей переносимости данной схемы, отсутствия выраженной гематологической токсичности мы начали применять ее у больных со злокачественными образованиями ОЖРС во 2-й и 3-й линиях терапии. Для лечения данных пациенток мы использовали генерический препарат топотекана отечественного производства веротекан. Характеристика пациенток представлена в табл. 2.

Четверо больных имели исходно ограниченный функциональный статус, что заставило нас

Таблица 2. Характеристика больных

Показатель	Рецидив рака яичников	Аденокарцинома шейки матки	Метастатический рак эндометрия
Число больных	14	4	8
Линии химиотерапии	2-я (n = 3), 3-4-я (n = 11)	1-я (n = 3), 2-я после паклитаксела и цисплатина (n = 1)	1-я (n = 2), 2-я (n = 6)
Средний возраст, лет	58 ± 3,5	42 ± 4,3	67 ± 2,7
Статус по шкале ECOG, n:			
0	12	3	7
1	2	1	1
Число курсов лечения	74	15	37
Оценка эффекта, %	57,0	75,0	62,5
Значимые побочные эффекты, % на число курсов	Нейтропения, тромбоцитопения, 16,2 %	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, 20 %	Анемия, тромбоцитопения, нейтропения, 13,5 %

редуцировать дозы топотекана до 3,5 мг/м<sup>2</sup>, еще у 2 пациенток уменьшили дозу топотекана в процессе лечения из-за гематологической токсичности, возникшей в ходе 2-го курса. Отсрочить лечение, пропустив введение препарата на 15-й день, пришлось у 3 пациенток. В остальном схема хорошо переносилась и могла быть применена амбулаторно. Эффект от лечения был выше у больных, чувствительных к первоначальной химиотерапии, с прогрессированием в интервале более 6 мес после предыдущего лечения. У этих пациенток общий эффект, включая стабилизацию процесса, достиг 65 %. При анализе чувствительности схемы в зависимости от морфологического подтипа опухоли мы отметили 100 % эффект у 6 больных со светлоклеточной или эндометриоидной аденокарциномой. Опухоль имела мутации PIK3CA. Этот факт кажется нам наиболее интересным, так как чувствительность таких опухолей к стандартной терапии паклитакселом и цисплатину не превышает 30 % [5].

Наш опыт еженедельного применения топотекана (веротекана) с бевацизумабом в режиме неoadъювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным раком шейки матки (аденокарцинома) был весьма успешен. Во всех случаях получен хороший эффект, что в дальнейшем позволило провести операцию и адъювантную химиолучевую терапию. Применение схемы во 2-й линии лечения, после паклитаксела и цисплатина, было менее успешным, так как после 2-го курса терапии у больной зафиксировано прогрессирование болезни.

Таким образом, интерес к топотекану в комбинации с бевацизумабом должен сохраняться, так как это эффективный и хорошо переносимый режим

лечения. Последние данные об иммуномодулирующей роли топотекана, показавшие топотеканиндуцированную активность дендритных клеток, CD8<sup>+</sup>- и Т-клеток на примере линии рака молочной железы, могут объяснить хороший синергизм действия с антиангиогенным препаратом бевацизумаб [22]. Такая схема может стать альтернативой при лечении опухолей, малочувствительных к стандартной схеме терапии, например серозного рака яичников низкой степени злокачественности, а также у больных с резистентными, платинорефрактерными и потенциально платиночувствительными рецидивами рака яичников, рака тела и шейки матки, рака молочной железы. Наш опыт показал, что даже для пациенток с прогностически неблагоприятной ситуацией, с крайне низкими показателями эффективности первичного лечения и коротким безрецидивным промежутком еженедельный режим введения топотекана с бевацизумабом давал шанс на длительную стабилизацию болезни, что потом возвращало чувствительность к препаратам платины. Несмотря на то, что 5-дневный режим топотекана вызывал выраженную гематологическую токсичность, еженедельное введение хорошо переносилось и не требовало дополнительной терапии в большинстве случаев. Небольшой процент гематологической токсичности III степени удавалось корректировать без существенного влияния на сроки введения и изменения дозы препарата. Все вышесказанное позволяет считать, что комбинированный режим еженедельного введения топотекана и бевацизумаба помогает улучшить результаты выживаемости больных с рецидивами опухолей ОЖРС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Oncology Trend report. Developments in cancer. ASCO 2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. [Malignant neoplasms in Russia in 2015. Eds. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2017. (In Russ.)].
3. Inima M., Banno K., Okawa R. et al. Genome wide analysis of gynecologic cancer: The Cancer Genome Atlas in ovarian and endometrial cancer (Review). 2016. DOI: 10.3892/ol.2017.5582.
4. Köbel M., Bak J., Bertelsen B.I. et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014;64(7):1004–13.
5. Eisenhauer E.A., Vermorken J.B., van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997;8(10):963–96.
6. Ledermann J.A., Kristeleit R.S. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl. 7):218–22.
7. Engelholm S., Gronlund B., Horvath G. et al. Sequential topotecan and oral etoposide in recurrent ovarian carcinoma pretreated with platinum-taxane. *Cancer* 2005;103(7):1388–93.
8. Herben V.M.M., ten Bokkel Huinink W.W., Beijnen J.H. Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:85–102.
9. Speyer J., Hochster H., Wadler S. et al. Effective first line therapy of ovarian cancer with cisplatin and prologned topotecan infusion: a NYGOG/ECOG study. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20–23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstr. 1503.
10. Frumovitz M., Munsell M.F, Burzawa J.K. et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):46–50.
11. Traina T.A., Sabbatini P, Aghajanian C. et al. Weekly topotecan for recurrent endometrial cancer: a case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):235–41.
12. Ahmad T., Gore M. Review of the use of topotecan in ovarian carcinoma. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2004;5:2333–40.
13. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(16):3731–40.
14. 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;15:2183–93.
15. Московская Е.Ю. Топотекан в лечении рецидивов рака яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. [Moskovskaya E.Yu. Topotecan in treatment of relapse ovarian cancer. Thesis of candidate of medical sciences. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2014. (In Russ.)].
16. 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.
17. 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.
18. Safra T., Berman T., Yachnin A. et al. Weekly topotecan for recurrent ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: tolerability and efficacy study – the Israeli experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):475–80.
19. Edwards S.J., Barton S., Thurgar E. et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7):1–480.
20. Ajjaz A., Patel D., Puccio C. et al. A pilot trial of docetaxel, topotecan and filgrastim (G-CSF) in patients with recurrent epithelial cancer of the ovary and peritoneum. *Proc. ASCO*, 2000, v. 19, 407a, abstr.1612.
21. Peng L.H., Chen X.Y., Wu T.X. et al. Topotecan for ovarian cancer. Available in The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 2. Chichester: John Wiley; 2008 (accessed 08/05/08).
22. Kim M., James J., Annunziata C.M. Topotecan synergizes with CHEK1 (CHK1) inhibitor to induce apoptosis in ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2015;15:196–201.
23. Sehouli J., Hilpert F., Mahner S. et al. Topotecan (T) ± sorafenib (S) in platinum-resistant ovarian cancer (PROC): A double-blind placebo-controlled randomized NOGGO–AGO intergroup Trial–TRIAS. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl; abstr. 5522).
24. Kitai Y., Kawasaki T., Sueyoshi T. et al. DNA-Containing Exosomes Derived from Cancer Cells Treated with Topotecan Activate a STING-Dependent Pathway and Reinforce Antitumor Immunity. *J Immunol* 2017 Jan 9. pii: 1601694. DOI: 10.4049/jimmunol.1601694.