Oncology2(2010).qxd 7/5/10 17:29 Page 34

Литература
1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.
3. Larkin G, Eisen T. Renal cell carcinoma and the use of sorafenib. Ther Clin Risk Manag 2006; 2 (1): 87–98.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125–34.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–24.
6. Hudes G, Garducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271–81.
7. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103–11.
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal-cell carcinoma: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449–56.
9. Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal-cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol 2005; 173: 1889–92.
10. Thomas AA, Rini BI, Lane BR et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal-cell carcinoma. J Urol 2009; 181: 518–23.
11. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon- alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet 2001; 358: 966–70.
12. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1655–9.
13. Atzopodien J, Schmitt E, Gertenbach U et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alfa2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumor nephrectomy: Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005; 92: 843–6.
14. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A cytokine working group randomised trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3133–40.
15. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. J Clin Oncol 2001; 19: 425–31.
16. Messing EM, Manola J, Wilding G et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1214–22.
17. Jonasch E, Wood CG, Matin SF et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4076–81.
18. Cowey L, Amin C, Pruthi R et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol.
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205–16.
20. Cowey CL, Fielding J, Rathmell WK. The loss of radiographic enhancement in primary renal cell carcinoma tumors following multi-targeted receptor tyrosine kinase therapy is an additional indicator of response. Urology (in press).
21. Amin C, Wallen E, Pruthi RS et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urology 2008; 72: 864–8.
22. Margulis V, Matin SF, Tannir N et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008; 180: 94–8.
23. Shuch B, Riggs SB, La Rochelle JC et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: Observations and implications for a new treatment paradigm. BJU Int 2008; 102: 692–6.
24. Karakiewicz PI, Suardy N, Jeldres C et al. Neoadjuvant sutent induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. Eur Urol 2008; 53: 845–8.
25. Robert G, Gabbay G, Bram R et al. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. Eur Urol 2009; 55: 1477–80.
26. Bex A, van der Veldt AA, Blank C et al: Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful respectability: Initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. World J Urol 2009; 27: 533–9.

Химиотерапия рака шейки матки: роль топотекана в борьбе за увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов

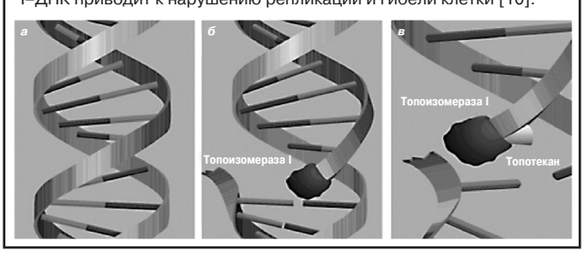
Т.В.Харитонова, И.В.Поддубная
Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Рак шейки матки (РШМ) – вторая по распространенности злокачественная опухоль женских половых органов после рака молочной железы. Ежегодно в мире диагностируется более 500 000 новых случаев заболевания РШМ и около 300 000 смертельных исходов [1]. В ряде развивающихся стран РШМ является самым частым онкологическим заболеванием у женщин. В экономически развитых странах за последние годы наблюдается тенденция к «омоложению» РШМ, чему способствует более ранний контакт женщин с факторами риска и персистенция в цервикальном канале доказанного этиопатогена РШМ – вируса папилломы человека (ВПЧ) [2].

В России в структуре женской заболеваемости злокачественные опухоли шейки матки составляют около 20%, занимая 6-е место, а среди органов репродуктивной системы – 3-е место после рака молочной железы. Ежегодно в РФ диагностируется до 15 000 новых случаев РШМ [3], при чем почти 40% опухолей на момент постановки диагноза – III–IV стадии.

Хотя заболеваемость РШМ за последние годы снизилась благодаря внедрению высокоэффективных методов скрининга, а также широкому внедрению вакцинации против ВПЧ 16 и 18-го типов, общая смертность от РШМ за последние 25 лет не изменилась [4]. Современные методы лечения позволяют добиваться хороших результатов при лечении ранних стадий РШМ. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии РШМ, по данным Американского общества клинических онкологов (ASCO), составляет более 90%, в то время как общая 5-летняя выживаемость для всех стадий варьирует, по разным данным, от 55 до 71% [5].

Схематическое изображение механизма взаимодействия топотекана с комплексом топоизомераза I–ДНК: *а*) двухцепочечная ДНК, *б*) топоизомераза способствует разрыву ДНК в фазе репликации, *в*) связывание топотекана с комплексом топоизомераза I–ДНК приводит к нарушению репликации и гибели клетки [10].



Oncology2(2010).qxd 7/5/10 17:29 Page 35

Таблица 1. Исследования II фазы с топотеканом при распространенном или рецидивирующем РШМ (приведено по L.Randall-Whitis и соавт. [11], с мод.)

Исследование	Режим введения топотекана	Пациенты, абс.	RR, %	PFS, мес	OS, мес
Muderspach и соавт.	1,5 мг/м^2 1–5 дни каждые 28 дней	43	18,6	2,4	6,4
Bookman и соавт.	1,5 мг/м^2 1–5 дни каждый 21 день	41	12,5	2,1	6,6
Abu-Rustum и соавт.	1,0 мг/м^2 1–5 дни каждый 21 день	12	16,7	NR	NR
Noda и соавт.	1,2 мг/м^2 1–5 дни каждый 21 день	29	18	NR	NR
Fiorica и соавт.	0,75 мг/м^2 1–3 дни; цисплатин 50 мг/м^2 1-й день каждый 21 день	32	28	5	10

Примечание. RR – частота ответа, PFS – выживаемость без прогрессирования, OS – общая выживаемость, NR – нет данных.

Таблица 2. Эффективность в исследовании GOG-179 [12]

Показатель	CPT		CT	
Ответ на терапию	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**
Полный	4	3	14	10
Частичный	14	10	22	16
Общий*	18	13	36	27
Стабилизация	70	50	61	45
Прогрессирование	51	37	38	28
Общая выживаемость**	6,5 мес		9,4 мес	
Количество больных	139	100	135	100

Примечание. CPT – цисплатин, CT – цисплатин + топотекан; *p=0,004, **p=0,017.

Несмотря на успехи современной онкологии, рецидивы РШМ встречаются достаточно часто – в 32–45% случаев (местные рецидивы в области шейки матки и влагалища – 3,4–12,8%; рецидивы в параметральной клетчатке – 5,3%; отдаленные метастазы – 7,4%) [6]. Рецидивирующий, персистирующий или местно-распространенный РШМ плохо отвечает на современные методы терапии и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость в данной популяции больных не превышает 50% в случае регионарного распространения процесса и составляет не более 8–17% при наличии отдаленных метастазов [7].

Пессимистичный прогноз у данной категории больных определяется преимущественно паллиативным характером доступных видов лечения. Общая частота ответа на современные режимы химиотерапии не превышает 18–38%. Время до прогрессирования составляет менее 3 мес, а общая выживаемость – менее 7 мес [8].

С начала 1980-х годов после публикации результатов исследования, инициированного Всемирным обществом гинекологов-онкологов (GOG) [9], единственным препаратом для системной терапии рефрактерного, рецидивирующего или метастатического РШМ был цисплатин. В исследовании II фазы применение цисплатина в дозе 50 мг/м^2 позволило достичь уровня объективного ответа 44% у 25 пациенток, что дало основание для дальнейшего исследования препарата. Исследование III фазы, в котором анализировались различные дозировки цисплатина (50, 100 и 20 мг/м^2) у 497 женщин с распространенным, рецидивирующим или персистирующим РШМ, показало несколько более скромные результаты. Частота общего ответа на терапию составила в зависимости от дозировки 20,7, 31,4 и 25,0% соответственно. Время до прогрессирования составило 3,7, 4,6 и 3,9 мес соответственно, а медиана общей выживаемости не отличалась статистически во всех трех группах и не превышала 7,1 мес (7,1, 7,0, 6,1 мес соответственно). Анализ результатов данного исследования позволил на долгие годы установить стандартную схему химиотерапии женщин, страдающих распространенным, рецидивирующим или персистирующим РШМ: цисплатин в дозе 50 мг/м^2 каждый 21-й день. Именно данный режим терапии, а также результаты его применения послужили сравнением для всех последующих исследований.

С целью улучшения результатов паллиативной терапии при распространенных формах РШМ GOG инициировала целую серию исследований II и III фазы, в которых анализировали результаты применения других цитостатиков как в режиме монотерапии, так и в виде платиновых дуплетов и триплетов. Многообещающие результаты были показаны в исследованиях с участием топотекана.

Топотекан (Гикамтин®) представляет собой полусинтетическое водорастворимое производное растительного алкалоида – камптотецина, которое впервые было выделено в 60-х годах из дерева Camptotheca acuminata. Основной механизм противоопухолевого действия топотекана заключается в ингибировании фермента топоизомеразы I, который принимает непосредственное участие в процессах репликации, транскрипции и репарации ДНК. Топотекан, связываясь с комплексом топоизомераза I–ДНК, препятствует обратному сшиванию нитей ДНК, расщепленных в ходе образования репликационной вилки. Цитотоксическое действие топотекана обусловлено повреждением удвоенной нити ДНК, образующейся в процессе ее синтеза (см. рисунок).

Топотекан доказал свою эффективность при различных онкологических заболеваниях, в том числе при рецидивирующем раке яичников, мелкоклеточном раке легкого, мягкотканых саркомах у детей, ряде гемобластозов и др. Применение топотекана при рецидивирующем раке яичников является в настоящее время стандартным методом терапии и позволяет достичь уровня ответа 13–33% [11].

Эффективность топотекана при распространенном или рецидивирующем РШМ была продемонстрирована в ряде исследований II фазы (табл. 1). Так, в исследовании II фазы J.Fiorica и соавт. продемонстрировали, что применение комбинации топотекана в дозе 0,75 мг/м^2 в течение 3 дней в сочетании с цисплатином позволяет не только добиться высокой частоты общего ответа (28%), но и значительно увеличить (до 10 мес) общую выживаемость по сравнению с монотерапией цисплатином [4]. В проведенных исследованиях, кроме прочего, было показано, что топотекан и цисплатин не обладают перекрестной токсичностью.

Современные показания к применению топотекана при РШМ основываются на результатах рандомизированного клинического регистрационного исследования III фазы (GOG 179), опубликованного в 2005 г. H.Long и соавт. [12], которое стало поворотной точкой в терапии данной популяции пациенток.

Целью исследования стала оценка эффективности топотекана и цисплатина по сравнению со стандартной терапией цисплатином, а также комбинацией метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC) у больных с распространенным (стадия IVB), рецидивирующим или персистирующим РШМ. Основным критерием оценки эффективности режимов послужила общая выживаемость, вторичными критериями – время до прогрессирования и общая частота ответов на лечение. В исследовании приняли

Oncology2(2010).qxd 7/5/10 17:29 Page 36

Таблица 3. Нежелательные гематологические явления III–IV степени в исследовании H.Long [12]

Нежелательные явления	Цисплатин (n=146)		Цисплатин + топотекан (n=147)	
	III степень	IV степень	III степень	IV степень
Лейкопения	1	0	58	35
Гранулоцитопения	1	1	36	67
Тромбоцитопения	5	0	36	10
Анемия	28	5	47	9

Таблица 4. Сравнение результатов применения топотекана в еженедельном и стандартном режимах (по Safra 2006)

Показатель	Исследование	
	T.Safra, 2006 [17]	Ten Bokkel, 1997 [21]
Число пациенток	63	112
Режим введения	Еженедельный*	Стандартный**
Общий ответ, %	23,8	23,0
Время до прогрессирования, нед	27	19
Нейтропения III–IV степени, %	7,9	79
Тромбоцитопения III–IV степени, %	4,8	25
Алопеция, %	4,8	40,5
Тошнота, %	1,8	76
Слабость/утомляемость, %	31,6	41

Примечание. *4 мг/м^2 в дни 1,8, 15 каждые 28 дней, **1,5 мг/м^2 дни 1–5 каждый 21 день.

участие 356 женщин с распространенным (IVв), рецидивирующим или персистирующим РШМ, которым невозможно проведение радикального хирургического или лучевого лечения. До 60% пациенток в каждой группе ранее получали химиолучевую терапию с применением цисплатина.

Больные были рандомизированы на три группы: 147 женщин получали топотекан 0,75 мг/м^2 в 1–3-й день в комбинации с цисплатином в дозе 50 мг/м^2 в 1-й день 3-недельного цикла; 146 пациенток получали только цисплатин в 1-й день 3-недельного цикла. Еще 63 женщины были рандомизированы в группу, получающую терапию по схеме MVAC, однако исследование в этой группе было досрочно прекращено в связи с высокой частотой летальных исходов на фоне лечения. Дизайн исследования допускал лечение до прогрессирования, развития неприемлемой токсичности, но не более 6 циклов химиотерапии. В группе больных, получавших комбинацию цисплатина с топотеканом, отмечено достоверное улучшение результатов лечения по сравнению с монотерапией цисплатином: общая выживаемость составила 9,4 и 6,5 мес (p=0,017), медиана времени до прогрессирования – 4,6 и 2,9 мес (p=0,014), а общая частота ответов – 27 и 13% соответственно (p=0,004; табл. 2).

Комбинация топотекана с цисплатином сопровождалась более выраженной по сравнению с монотерапией цисплатином токсичностью (табл. 3), причем преобладала гематологическая токсичность III–IV степени (см. табл. 3), которая, тем не менее, носила предсказуемый и управляемый характер и не влияла существенным образом на качество жизни. Частота негематологических нежелательных явлений также была выше на фоне комбинации цитостатиков, однако различия были незначительными. Общая нейротоксичность на фоне комбинации топотекана с цисплатином была даже меньше, чем в группе, получавшей только цисплатин. Анализ качества жизни пациенток с распространенным РШМ, проведенный B.Monk и соавт., показал, что химиотерапия по схеме цисплатин + топотекан в целом не вызывает существенного ухудшения качества жизни пациенток [13].

Учитывая паллиативный характер проводимого лечения у пациенток с рецидивирующим или персистирующим РШМ, поиск таких схем химиотерапии, которые обеспечивали бы наилучшее качество жизни без ущерба для эффективности, имеет принципиальную важность.

В данном контексте перспективным представляется применение еженедельной схемы введения топотекана. В исследовании на мышиных клеточных линиях карциномы Льюиса было зафиксировано ингибирующее действие топотекана на опухолевые клетки как при стандартном, ежедневном режиме введения, так и при двукратном введении препарата с интервалом в 7 дней [14].

A.Bence и соавт. продемонстрировали на опухолевых клеточных линиях, что снижение уровня внутриклеточной топоизомеразы I под воздействием топотекана сопровождается снижением чувствительности опухолевых клеток к последующему введению цитостатика. Уровень топоизомеразы I возвращался к исходному только через 7 дней [15]. Эти лабораторные данные послужили предпосылкой к изучению еженедельного режима введения препарата в клинической практике.

H.Homesley и соавт. [16] определили максимально переносимую дозу болюсного 30-минутного введения топотекана – 4 мг/м^2 с дозолимитирующей токсичностью II степени в виде анемии и диареи. При назначении препарата в данном дозовом режиме не требовалось применение поддерживающей терапии Г–КСФ. Таким образом, активную дозу топотекана для еженедельного введения при минимальной токсичности стали тестировать в дозовом диапазоне 2–4 мг/м^2.

В настоящее время накоплен большой опыт применения еженедельного режима введения топотекана главным образом у больных с рецидивирующим раком яичников. В исследованиях показано, что данная схема позволяет существенно снизить гематологическую токсичность препарата без ущерба для эффективности. Так, T.Safra и соавт. [17] оценили безопасность, частоту ответов на терапию, время до прогрессирования и выживаемость при лечении Гикамтином в дозе 4 мг/м^2 еженедельно у больных с рецидивирующим или рефрактерным раком яичника или первичным канцероматозом брюшины, которые ранее получали лечение препаратом платины (в основном, карбоплатином) и паклитакселом. Еженедельная схема, примененная в исследовании, позволила существенно снизить проявления гематологической токсичности препарата, при сохранении эффективности, сопоставимой со стандартным режимом введения топотекана (табл. 4).

Положительные результаты, представленные в исследованиях по еженедельному применению топотекана при рецидивирующем раке яичников, позволили рекомендовать его для использования практическими онкологами [18] и начать изучать данный режим у пациенток с РШМ.

Положительный опыт применения топотекана в лечении распространенного РШМ послужил поводом для изучения его эффективности и в ранних режимах. В исследовании II фазы F.Zanaboni и соавт. [19] применяли внутривенный топотекан в комбинации с цисплатином в качестве неоадъювантной терапии у больных местно-распространенным РШМ. В исследование были включены 20 больных с плоскоклеточным РШМ и 2 больных со смешанным гистологическим типом опухоли. Вводили еженедельно топотекан по 2 мг/м^2 в комбинации с цисплатином по 40 мг/м^2 до 6 циклов. Частота клинических ответов на те-

Oncology2(2010).qxd 7/5/10 17:29 Page 38

рапию составила 82%. Гематологическая токсичность III–IV степени отмечена в 5% циклов. Больные, у которых был получен ответ на терапию или стабилизацию опухоли, подвергались радикальному хирургическому вмешательству, больные с прогрессирующей опухолью – радиотерапии. Частота морфологического ответа на терапию составила 95%. В течение 6 мес катамнестического наблюдения ни у одной больной не было отмечено рецидива.

J.Coronel и соавт. [20] включили в свое исследование 22 больных РШМ, которые получили ранее хотя бы один курс противоопухолевой химиотерапии. Все пациентки получали цисплатин в 1-й линии терапии, причем 72% – в комбинации с паклитакселом; 11% – иматиниб в качестве 2-й линии терапии. Топотекан вводили в дозе 3 мг/м^2 (не более 5 мг) в виде 30-минутной инфузии еженедельно циклами по 28 дней. Для оценки ответа на терапию и токсичности были доступны 18 больных, которые получили в среднем по 3,5 цикла (от 1 до 6 циклов). Учитывая сильную предлеченность пациенток, исследователи ожидали получить скромные результаты. Тем не менее в 27,7% имела место стабилизация опухолевого процесса. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,5 мес, медиана общей выживаемости – 7 мес.

Результаты аналогичного исследования были опубликованы J.Fiorica и соавт. в 2009 г. Так, 25 сильно предлеченных пациенток с рецидивирующим/персистирующим РШМ получали монотерапию топотеканом в дозе 3 мг/м^2 в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла. В этом исследовании стабилизация болезни была достигнута у 40% больных, прогрессирование – у 48%. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациенток, у которых удалось получить стабилизацию болезни, составила 6,2 мес. Гематологическая токсичность топотекана была существенно снижена за счет изменения режима дозирования: анемия III–IV степени имела место в 32%, нейтропения III–IV степени – в 16%, лейкопения III–IV степени – в 24% случаев [21].

Таким образом, использование топотекана в различных режимах позволяет расширить арсенал доступных врачу опций для терапии РШМ даже у пациентов с плохим прогнозом. Во многих исследованиях применение топотекана статистически значимо увеличивало продолжительность жизни больных при сохранении приемлемого качества жизни [22].

Литература

1. Saslow D, Castle PE, Cox T et al. American Cancer Society Guidelinefor human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007; 57: 7–28.

2. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 14.

3. Онкология. Национальное руководство. Под ред. акад. В.И.Чисова. М.: Гэотар-Медиа, 2008.

4. Fiorica J, Holloway R, Ndubisi B et al. Phase II trial of topotecan and cisplatin in persistent or recurrent squamous and nonsquamous carcinomas of the cervix. Gyn Oncol 2002; 85 (1): 89–94.

5. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практ. онкол. 2002; 3 (3).

6. Tiersten AD, Selleck MJ, Hershman DL et al. Phase II study of topotecan and paclitaxel for persistent, or metastatic cervical cancer. Gyn Oncol 2004; 92: 635–8.

7. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. Cancer J 2003; 9 (5): 425–32 (Review).

8. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of gynecologic malignancies: Phase II trials by the Gynecologic Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1549–55.

9. Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S et al. Review role of topotecan in gynaecological cancers: Current indications and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 17 [Epub ahead of print].

10. McGuire WP, Blessing JA, Bookman MA 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: 1062–7.

11. Randall-Whitis LM, Monk BJ. Topotecan in the management of cervical cancer. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 227–36.

12. Long HJ 3rd, Bundy Bn, Grendys EC JR et al. Randomized phase III trial of Cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2005; 23: 4623–33.

13. Monk BJ, Huang HQ, Cella D et al. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of Cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005; 23: 4617–25.

14. McCabe F et al. Comparative activity of oral and parenteral topotecan in murine tumor models: efficacy of oral topotecan. Cancer Invest 1994; 12: 308–13.

15. Bence A et al. Evaluation of topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non–small cell lung cancer cells. Proc Am Assoc Cancer Res 2002; 43: 247 (Abst. 1227).

16. Homesley HD et al. A dose–escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients. Gyn Oncol 2000; 83: 394–9.

17. Safra T et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. Gyn Oncol 2007; doi:10.1016/jygyno.2006.11.017.

18. Хохлова С.В., Горбунова В.А. Еженедельное введение топотекана: возможность управления токсичностью при сохранении эффективности. Рус. мед. журн. 2009; 13.

19. Zanaboni F, Grijuela B, Kusamura S et al. Weekly topotecan and cisplatin (TOPOCIS) as neoadjuvant chemotherapy for locallyadvanced squamous cervical carcinoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2008; 26 (Suppl.): Abstract 16500.

20. Jaime Coronel et al. Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Med Oncol 2009; 26: 210–4.

21. Ten Bokkel Huinink W et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelian ovarian cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2183–93.

22. James V, Fiorica A. Phase II evaluation of weekly topotecan as a single agent second line therapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. Gyn Oncol 2009; 115: 285–9.

Место Таксотера в терапии метастатического рака молочной железы

Е.В.Артамонова

РОНЦ им. Н.Н.Блохина, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин в большинстве экономически развитых стран, включая Россию. Более чем у половины больных РМЖ на том или ином этапе развития болезни возникают отдаленные метастазы. В ряде случаев они выявляются уже во время постановки диагноза, у других пациенток генерализация процесса наступает в разные сроки после окончания первичного лечения. Считается, что выздоровление при метастатическом РМЖ невозможно, болезнь рассматривается как хроническая и характеризуется периодами прогрессирования с последующими периодами ремиссии после успешного проведения системной противоопухолевой лекарственной терапии, которая носит паллиативный характер. Главной целью терапии метастатического РМЖ (МРМЖ) является увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества.

Несмотря на то что в последние годы было предпринято много усилий в борьбе с этим заболеванием, международный консенсус в отношении подходов к лечению РМЖ не достигнут, и в большинстве случаев выбор варианта терапии основан на эмпирическом подходе, особенно в отношении HER-2-негативных эндокринно-нечувствительных форм. Таксаны и антрациклины являются основой терапии РМЖ, однако последовательность их использования и наиболее эффективные и безопасные комбинации все еще являются предметом обсуждения.

Таксотер (доцетаксел) был одобрен для применения при РМЖ в 1996 г., а первое большое клиническое исследование по этому показанию началось в 1993 г. За этот пе-