

РОНЦ им. Н.Н. Блохина,
г. Москва

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ 2011 г.

Е.В. Артамонова

*«Завершившийся 2011 г.
изменил наши
представления о
стратегии лечения рака
яичников и открыл новые
возможности в терапии
диссеминированного рака
тела матки.»*

I. Смена парадигмы лечения рака яичников

При обсуждении вопросов, связанных с лекарственным лечением солидных опухолей любой локализации, мы привыкли оперировать понятиями «неoadьювантная» и «адьювантная» химиотерапия, а также, в случае прогрессирования, первая, вторая (и так далее) линии системного лечения. Такая терминология оказалась не совсем применима к раку яичников, в отношении которого ранее действовали те же самые принципы (именно в соответствии с этими принципами два основных метода – хирургический и химиотерапевтический – использовались на том или ином этапе развития болезни). Однако клинические и биологические особенности данной нозологии привели к смене парадигмы лечения рака яичников. Эти особенности включают:

- исходное выявление распространенных стадий (65-75% новых случаев относятся к III-IV стадии заболевания);
- преимущественно интраперитонеальную диссеминацию и асцит (55-60%);
- низкий риск гематогенного метастазирования (2-3%);
- высокую химиочувствительность (60-90% частичных и 20-40% полных регрессий).

Для выбора тактики лечения, с учетом этих особенностей, весь рак яичников (РЯ) целесообразно разделять на 2 подгруппы: *первичный (впервые выявленный) РЯ и рецидивы рака яичников*, а основные методы лечения (максимально агрессивную циторедукцию и химиотерапию на основе производных платины) рассматривать именно в контексте этих двух клинических ситуаций. При этом основной подход в отношении впервые выявленного РЯ заключается в рациональном сочетании операции и химиотерапии (как правило, используется комбинация паклитаксел/карбоплатин), тогда как при рецидивах РЯ выбор тактики лечения принципиально зависит от определения платиночувствительности или платинорезистентности, а не от того, какую линию ХТ планируется проводить.

I.1. Лечение первичного рака яичников

Роль и место хирургического этапа в лечении распространенного РЯ

Основой лечения первичного рака яичников является полная циторедукция с использованием, как указывают некоторые исследователи, максимально агрессивной или экстенсивной хирургической тактики, которая дополняется адьювантной химиотерапией комбинацией производного платины с таксаном. В случае первично-операбельных стадий заболевания последовательность очевидна (операция, затем 6 циклов адьювантной ХТ паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед.), а вот распространенный рак яичников (как правило, речь идет о IIIc-IV стадиях) является предметом продолжающихся научных исследований.

Так, Vergote I et al. [1] сообщили о результатах лечения 718 больных с гистологически подтвержденным раком яичников IIIc-IV стадии, которые были рандомизированы:

- на группу первичной операции с последующей ХТ (3 цикла паклитаксел/карбоплатин – PC), затем интервальной циторедукцией и еще 3 курсами ХТ
- на группу неoadьювантной ХТ (3 цикла PC), с последующей интервальной

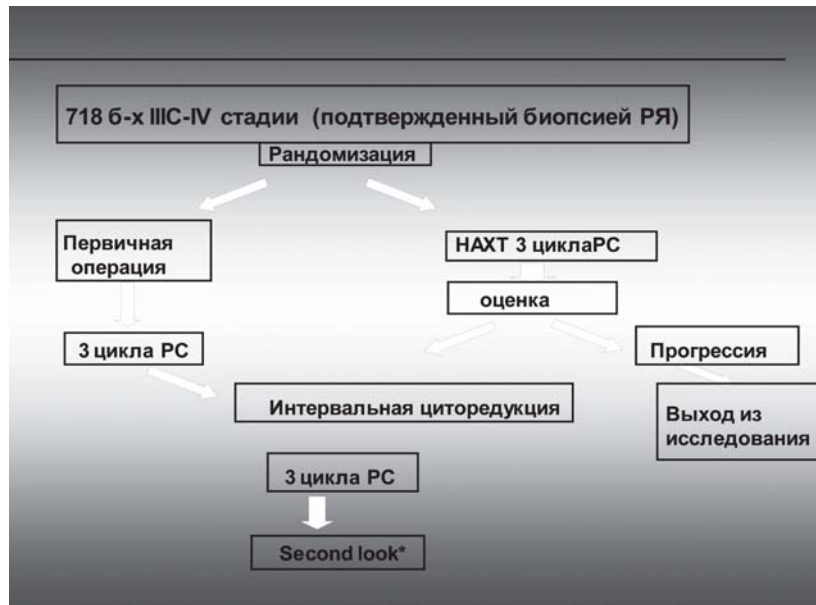


Рис. 1. Операция vs неoadъювантная ХТ при распространенном РЯ

циторедукцией и еще 3 циклами ХТ (дизайн исследования представлен на рис. 1).

Результаты лечения в группе первичной операции и группе неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) были одинаковыми: медиана PFS составила 12 мес. vs 12 мес., (HR=1.01, 95% ДИ (доверительный интервал) 0.89-1.15); медиана ОВ – 29 мес. vs 30 мес. (HR=0.98, 95% ДИ 0.85-1.14), а вот переносимость хирургического этапа была различной (табл. 1). С учетом агрессивной хирургической тактики частота операционных осложнений, включая кровотечения 3-4 степени, 28-дневную летальность, п/о лихорадку 3-4 степени, фистулы и венозные тромбозы, была меньше при проведении НАХТ. Многофакторный анализ показал, что общее состояние, степень злокачественности и лечебная группа не влияли на клинический исход. Показатели выживаемости были достоверно связаны с выполнением оптимальной циторедукции, гистологией, исходным объемом поражения, стадией, а также, что очень интересно, со страной. В этом международном исследовании принимали участие центры из 9 стран, и оказалось, что в Аргентине, Нидерландах и Швеции лучшие клинические исходы обеспечивала неoadъювантная ХТ, тогда как в Италии, Испании и Канаде

отмечено преимущество первоначальной циторедукции. Так как химиотерапевтическая часть была одинаковой, это можно объяснить особенностями хирургической техники, что лишнее подчеркивает роль хирурга в лечении распространенного рака яичников.

Нерешенные вопросы стадирования РЯ

В исследовании Rungruang B. et al. [2] ретроспективно оценили клинические исходы у 417 включенных в исследования GOG больных с ШС стадией РЯ в зависимости от преимущественной локализации опухолевых очагов (внутрибрюшинно или забрюшинно). Всем пациентам была выполнена оптимальная циторедукция и проведена химиотерапия; в зависимости от исходного характера опухолевого процесса случаи разделили на 3 группы:

- 1) поражение брюшины <2 см + забрюшинные лимфоузлы;
- 2) поражение брюшины >2 см, но нет забрюшинных метастазов;
- 3) поражение брюшины >2 см + забрюшинные лимфоузлы.

Таблица 1

Частота операционных осложнений в группах первичной операции и неoadъювантной химиотерапии

Операционные осложнения	Первичная операция n = 336	НАХТ → операция n= 334
П/о летальность (<28 дн.)	2,7%	0,6%
П/о лихорадка Gr 3-4	8%	2%
Фистула (ЖКТ/мочев.)	1,2% / 0,3%	0,3% / 0,6%
Время операции мин.	180	180
Гемотрансфузии	51%	53%
Кровотечения Gr 3-4	7%	1%
Венозные Gr 3-4	2,4%	0,3%

Медиана PFS составила 48 мес., 29 мес. и 24 мес. ($p=0.0007$), медиана ОВ – в первой группе не достигнута, во 2-й и 3-й – 79 мес. и 63 мес. ($p=0.0038$). Выводы авторов: больные III стадии с метастазами в забрюшинных лимфоузлах и минимальным поражением брюшины имеют достоверные преимущества в выживаемости и могут представлять собой особую группу, характеризующуюся относительно благоприятным прогнозом. При анализе результатов лечения необходима дополнительная стратификация случаев по данному признаку.

Значение сверхрасширенных «ультрарадикальных» хирургических вмешательств у больных III стадией РЯ

Значение сверхрасширенных «ультрарадикальных» хирургических вмешательств у больных III стадией РЯ оценили в Кохрановском анализе, представленном в 2011 г. [3]. Проанализированы результаты лечения женщин, подвергшихся экстенсивной операции, в сравнении с обычным хирургическим вмешательством ($n=194$). Многофакторный анализ, включавший различные факторы прогноза, продемонстрировал преимущества в безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе сверхрасширенных операций, хотя эти различия не достигли статистической значимости ($HR=0.64$, 95% ДИ 0.40-1.04). В подгруппе с карциноматозом брюшины ($n=144$) *выполнение экстенсивных ультрарадикальных операций приводило к достоверному увеличению БРВ по сравнению со стандартным вмешательством* ($HR=0.64$, 95% ДИ 0.41-0.98; сведения, касающиеся ОВ, не представлены).

К сожалению, одна только агрессивная циторедукция не решает проблему лечения РЯ. Так, в исследовании Hamilton C.A. et al. [4] оценили влияние исходной локализации опухолевых очагов на показатели выживаемости у 417 больных с III стадией заболевания. Пациентов разделили на 3 группы: 1) поражение, ограниченное малым тазом, забрюшинные метастазы; 2) поражение брюшины, ограниченное малым тазом, средними отделами брюшной полости, сальником, забрюшинные метастазы; 3) поражение верхних отделов брюшной полости, включая диафрагму, селезенку, печень и поджелудочную железу. Во всех случаях была выполнена оптимальная циторедукция (только микроскопически определяемые остаточные опухоли), а затем проведена адьювантная ХТ комбинацией платины и таксана в рамках одного из трех исследований GOG. Медиана общей выживаемости (ОВ) в первой группе не достигнута, во второй и в третьей составила 80 мес. и 56 мес. ($p<0.05$); 5 лет живы 67%, 63% и 45% пациенток, соответственно. Многофакторный анализ показал, что поражение верхних отделов брюшной полости является независимым фактором неблагоприятного прогноза в отношении как выживаемости без прогрессирования болезни (PFS: HR (отношение риска прогрессирования и смерти) = 1.44, $p=0.008$), так и общей выживаемости ($HR=1.77$, $p=0.0004$ при сравнении 3-й группы vs первая + вторая). Эти данные свидетельствуют о необходимости усовершенствования режимов химио-

терапии первичного РЯ, особенно в отношении больных с крайне неблагоприятным прогнозом.

Стандартные химиотерапевтические подходы в отношении впервые выявленного РЯ

В недавно проведенных исследованиях III фазы подтверждено значение дозо-интенсивного (еженедельного) режима введения паклитаксела, интраперитонеальной химиотерапии и неoadьювантной ХТ с интервальной циторедукцией в соответствующих группах пациентов с впервые выявленным РЯ [5]. Напротив, применение трехкомпонентных комбинаций или поддерживающей монокимиотерапии не улучшает клинические исходы и рутинно не рекомендовано [5].

1.2. Бевацизумаб в инициальной терапии рака яичников

Основой для интеграции бевацизумаба в режимы лечения распространенного РЯ послужили многочисленные исследования II фазы, а также завершенные и продолжающиеся исследования III фазы. В представленное годом ранее рандомизированное исследование III фазы GOG 218 были включены 1872 пациентки с первичным РЯ, которым после выполнения операции проводили один из трех видов лечения:

- 1) 6 циклов ХТ паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед;
- 2) 6 циклов ХТ паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед, по окончании 6 циклов ХТ бевацизумаб прекращали и вводили плацебо;
- 3) 6 циклов паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 каждые 3 нед. + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед., по окончании 6 циклов ХТ продолжали «поддерживающую» терапию бевацизумабом еще 16 циклов (то есть всего бевацизумаб вводили 15 мес.).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе с продолжением «поддерживающей» терапии бевацизумабом была достоверно больше, чем если бевацизумаб прекращали вместе с ХТ или не вводили совсем (14,1 мес.; 11,2 мес. и 10,3 мес. в 3-й, 2-й и 1-й группах, соответственно, $p<0.0001$), однако это не влияло на общую выживаемость, которая была одинаковой [6].

В 2011 г. были доложены обновленные результаты рандомизированного исследования III фазы ICON7, в котором оценили роль добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии первичного рака яичников [7, 8]. В исследование включены 1528 женщин с I-III стадиями (с неблагоприятным прогнозом) или III-IV стадиями рака яичников, которые получили 6 курсов стандартной ХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC-6 или ту же самую ХТ в комбинации с бевацизумабом (препарат использовался в меньшей, по сравнению с предыдущим исследованием, дозе – 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед.). По окончании ХТ бевацизумаб во второй группе продолжали (суммарно в течение 1 года). Показано, что добавление бевацизумаба к ХТ с последующей «поддерживаю-

щей» терапией бевацизумабом достоверно увеличивало медиану PFS во всей группе с 17,4 мес. до 19,8 мес. ($p=0.039$), а в подгруппе высокого риска (остаточные опухоли более 1 см или IV стадия) с 10,5 мес. до 15,9 мес. ($p<0.001$). На настоящий момент медиана ОВ не достигнута, существенных различий в ОВ во всей популяции не отмечено, однако при выделении подгруппы с высоким риском прогрессирования (остаточные опухоли более 1 см или IV стадия) отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости с 28,8 мес. до 36,6 мес. ($p=0.0002$).

1.3. Лечение рецидивов рака яичников

Говоря о тактике лечения рецидивов рака яичников, в первую очередь необходимо решить вопрос о платиночувствительности или платинорезистентности. Традиционно выделяют:

- платинорезистентные (прогрессирование в срок до 6 мес. после окончания ХТ; прогрессирование во время или в период до 3 мес. от окончания предшествующей ХТ называют еще рефрактерным);
- платиночувствительные рецидивы (прогрессирование в срок > 12 мес. от окончания предшествующей ХТ); в последнее время их стали также подразделять на:
 - частично платиночувствительные (прогрессирование в срок 6-12 мес. после окончания ХТ);
 - высокочувствительные (>12 мес.) рецидивы РЯ [9].

1.4. Роль бевацизумаба в терапии платиночувствительных рецидивов РЯ

Роль бевацизумаба в терапии платиночувствительных рецидивов РЯ оценена в рандомизированном исследовании III фазы OCEANS [10]. Включено 484 пациентки с прогрессированием в период более 6 мес. от окончания первичного лечения; проводилась стратификация по времени до прогрессирования (6-12 мес. и более 12 мес.) и повторной циторедуктивной операции (да/нет). Проводили ХТ по схеме гемцитабин 1000 мг/м² 1, 8 дни + карбоплатин AUC4 день 1 каждые 3 нед. – всего 6 курсов лечения. Контрольная группа получала плацебо, экспериментальная – бевацизумаб по 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (более 10 курсов). Показано, что добавление бевацизумаба обеспечивало увеличение частоты регрессий с 57,4% до 78,5% ($p<0,0001$), медиану PFS с 8,4 мес. до 12,4 мес. (HR=0,484, $p<0,0001$) и медиану ОВ с 29,9 мес. до 35,5 мес. (HR=0,751, различия по общей выживаемости недостоверны, $p=0,094$). По результатам обсуждения на ESMO 2011 был сделан вывод о том, что бевацизумаб в комбинации с режимом гемцитабин/карбоплатин может рассматриваться как новая опция терапии платиночувствительных рецидивов РЯ.

II. Лекарственное лечение рака тела матки: старая проблема, новые возможности?

Рак тела матки (РТМ) продолжает оставаться серьезной онкогинекологической проблемой, являясь причи-

ной гибели 73800 женщин в мире ежегодно [11]. Основные достижения в борьбе с этой патологией связаны с успехами всей системы здравоохранения: в развитых странах около 75% случаев рака тела матки выявляется на ранних стадиях [12], когда пациентки могут быть успешно излечены, поэтому в целом при заболеваемости 12,9 на 100 тыс. женского населения в год смертность составляет 2,4 на 100 тыс. [11].

К сожалению, несмотря на огромное число открытий в области биологии опухолей, совершенных за последние 10 лет, серьезных сдвигов в лечении диссеминированных форм заболевания пока не произошло. Терапевтические опции для больных с прогрессированием после первичного лечения весьма ограничены и включают гормонотерапию в случае высокодифференцированных опухолей или химиотерапию на основе цисплатина, доксорубицина и паклитаксела [13]. В первой линии лечения чаще используются комбинации карбоплатина с паклитакселом или цисплатина с доксорубицином; триплет цисплатин/доксорубицин/паклитаксел с поддержкой колониестимулирующими факторами может быть рекомендован для ограниченной категории пациенток [14-16]. Стандартов второй линии лечения на сегодняшний день не существует, выбор цитостатика зависит от предшествующего режима, назначается монотерапия доксорубицином или паклитакселом (платиновые производные из-за своего токсического профиля и невысокой активности, как правило, не используются), а надежды клиницистов связаны с изучением новых химиопрепаратов и таргетных агентов.

Одним из таких перспективных цитостатиков является аналог эпотилона В иксабепилон – представитель нового класса антимицротрубочковых агентов эпотилонов, которые эффективны в том числе и при развитии антрациклин- и таксанрезистентности [17]. Показано, что резистентность к таксанам связана с повышением экспрессии белка b-III-тубулина, а резистентность к антрациклинам – с повышенной экспрессией транспортных белков гликопротеина P-170 (P-gp) и белка множественной лекарственной устойчивости MRP1, основной функцией которых является элиминация цитостатиков из опухолевой клетки [18, 19]. В эксперименте эпотилоны оказались активны при мутациях Я-тубулина III изотипа и практически не взаимодействовали с P-gp и MRP1 [20]. В исследовании II фазы эффективность иксабепилона во второй линии лечения больных раком тела матки составила 12% с медианой времени до прогрессирования 2,9 мес. и медианой общей выживаемости 8,7 мес., причем 94% включенных в исследование пациенток в первой линии терапии получали таксаны [21]. Только что завершен набор в рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее иксабепилон с паклитакселом или доксорубицином во второй линии лечения больных раком эндометрия после неудачи первой линии химиотерапии с производными платины. Препарат сравнения выбирается в зависимости от того цитостатика, который использовался в предшествующей линии, результаты планируются представить в 2013 г.

Таблица 2
Аденокарциномы эндометрия: сравнение опухолей I и II типов

	Тип I	Тип II
Гистология	Эндометриоидная	Серозная, светло-печочная
Степень злокачественности	Низкая	Высокая
Предшествующие изменения	Гиперплазия	Атрофия
Возраст	≥60	40-50
Генетические нарушения	Инактивация PTEN MSI Мутации K-RAS Альтерации β-катенина	Мутации p53 Инактивация p16 Гиперэкспрессия HER-2/neu

Неоангиогенез представляет собой универсальный механизм опухолевой прогрессии, включая и рак эндометрия [22], а блокада ангиогенеза при помощи бевацизумаба (моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF) давно и успешно используется для лечения различных солидных опухолей. В 2011 г. были доложены результаты исследования II фазы, оценившего эффективность бевацизумаба в поздних линиях терапии распространенного рака эндометрия. Препарат применяли в монорежиме; в группе из 56 больных с прогрессированием после 1 или 2 линий лечения достигнута 1 полная и 6 частичных регрессий (эффективность 13,5%), живы 6 мес. без прогрессирования 40,4% пациенток. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 4,2 мес., общей выживаемости – 10,5 мес. [23]. Несмотря на отсутствие официально одобренного показания, монотерапия бевацизумабом была включена в NCCN Guidelines в качестве возможного варианта выбора у больных с прогрессированием рака эн-

дометрия на фоне предшествующей цитотоксической терапии [NCCN Guidelines Version 2.2012].

Кроме того, продолжается изучение новых таргетных препаратов с различными механизмами действия при химиорезистентном раке тела матки. Основой данного направления послужила сформировавшаяся ранее концепция, в соответствии с которой все аденокарциномы эндометрия были условно разделены на две группы (опухоль первого и второго типа). В последние годы обе эти группы подробно охарактеризованы с точки зрения патогенеза и типичных молекулярно-генетических нарушений (табл.2), что позволило выбрать наиболее перспективные мишени (рис.2, рис.3) и начать клиническое изучение соответствующих лекарственных агентов [24].

Так, большинство случаев рака тела матки составляют опухоли первого типа. Они связаны с воздействием эстрогенов, и их развитию, как правило, предшествует гиперплазия эндометрия. Гистологически это преимуществен-



Рис. 2. Рак эндометрия I типа (предполагаемые мишени)



Рис. 3. Рак эндометрия II типа (предполагаемые мишени)

но эндометриоидные аденокарциномы, характеризующиеся низким уровнем злокачественности, экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона и относительно благоприятным клиническим течением. Типичными молекулярно-генетическими нарушениями для этой группы являются потеря супрессорного гена PTEN, мутации K-RAS и Я-катенина, а также нарушение процессов репарации ДНК, проявляющееся микросателлитной нестабильностью. В то время как мутации PTEN, K-RAS и MSI часто сочетаются друг с другом, мутации гена Я-катенина обычно наблюдаются изолированно от других изменений и регистрируются более чем в 38% опухолей I типа [24].

Опухоли II типа составляют от 10% до 20% спорадического рака тела матки и обычно развиваются на фоне предшествующей атрофии эндометрия в результате эстроген-независимых механизмов. Гистологически это чаще серозные или светлоклеточные карциномы высокой степени злокачественности, которые отличаются более агрессивным клиническим течением и худшим, по сравнению с опухолями I типа, прогнозом [24]. Генетические повреждения при опухолях II типа включают мутации p53, инактивацию p16, гиперэкспрессию HER-2 и уменьшение экспрессии E-кадгерина [25].

Как мы уже говорили ранее, в подавляющем большинстве аденокарцином эндометрия I типа регистрируются мутации или инактивация PTEN, который в норме является отрицательным регулятором PI3KCA и участвует в регуляции апоптоза через PI3KCA, АКТ и mTOR [26, 27]. Инактивирующая мутация PTEN приводит к патологической активации пути PI3KCA/АКТ/mTOR, поэтому изучение ингибиторов mTOR является перспективным направлением новых исследований в лечении прогрессирующего рака эндометрия.

Три ингибитора mTOR – темсиролимус, ридафоролимус и эверолимус – продемонстрировали много-

обещающие результаты в различных клинических программах [28, 29, 30]. В рандомизированном исследовании II фазы ридафоролимус оценили в первой линии химиотерапии распространенного рака эндометрия (ранее могла проводиться гормонотерапия, лучевая терапия или адъювантная химиотерапия). Эффективность препарата составила 21% (4/19), еще у 21% больных отмечена стабилизация процесса [31]. Еще в одном исследовании ридафоролимус сравнили с прогестинами или химиотерапией у больных с распространенным раком эндометрия после 1-2 линий лечения [32]. В 2011 г. доложены результаты по первым двум группам: ридафоролимус достоверно превосходил прогестин по медиане выживаемости без прогрессирования болезни (3,6 мес. vs 1,9 мес., HR=0.53, p=0.008). Для выявления маркеров – предикторов эффективности ингибиторов mTOR у больных распространенным раком эндометрия оценили влияние утраты PTEN, экспрессии PS6K и мутации KRAS на результаты лечения [33]. Показано, что мутации KRAS могут быть одним из факторов, предсказывающих резистентность к этой группе препаратов.

Еще одной новой терапевтической стратегией является совместное применение ингибиторов mTOR и гормонотерапии. Эверолимус в комбинации с летрозолом показал многообещающие результаты у больных раком эндометрия (n=28), ранее получившим 1-2 линии химиотерапии. Общая эффективность лечения составила 21%, включая 1 полную регрессию [34]. Противоположными были результаты другого рандомизированного исследования II фазы по сравнению с монотерапией темсиролимусом и комбинацией темсиролимус/мегестрол ацетат, проведенного GOG [35]: набор в комбинированную группу остановлен из-за неприемлемо высокого уровня венозных тромбозов.

К сожалению, далеко не всегда экспериментальные данные находят свое отражение в клинических программах. Как уже было сказано выше, гиперэкспрессия или амплификация HER-2 характерна для опухолей тела матки II типа: амплификация HER-2 была выявлена в 38% светлоклеточных и в 28% серозных раков эндометрия по сравнению с 7% при эндометриоидных аденокарциномах. Предполагалось, что применение трастузумаба – моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену HER-2 – при диссеминированном раке эндометрия будет эф-

фективным, однако, в отличие от рака молочной железы, трастузумаб не показал активности при HER-2-позитивном раке эндометрия [36].

Таким образом, завершившийся 2011 г. изменил наши представления о стратегии лечения рака яичников и открыл новые возможности в терапии диссеминированного рака тела матки. Цель ведущихся и будущих клинических исследований – расширение арсенала активных лекарственных агентов и индивидуализация терапии.

Литература

1. Vergote I, Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – P.943-953.
2. Rungtuan B, Miller A, Richard S.D. et al. Should stage IIIc ovarian cancer be further stratified by intraperitoneal vs. retroperitoneal only disease?: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol.124(1). – P.53-58.
3. Ang C, Chan K.K., Bryant A. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011, Apr. – Vol.13(4). – CD007697.
4. Hamilton CA, Miller A, Miller C. et al. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 2011, Sep. – Vol.122(3). – P.521-526.
5. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment // *Ann. Oncol.* – 2011, Dec. – Vol.22 (Suppl. 8). – viii52-viii60.
6. Burger RA, Brady M.F., Bookman M.A. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28 (18s). – abstract LBA1.
7. Perren T, Swart A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer. ESMO 2010 // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21(suppl 8). – abstract LBA4.
8. Burger I.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365. – P.2473-2483.
9. Ledermann J.A., Raja F.A. Clinical trials and decision-making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer // ESMO. – 2011 (Ed. Book); EJC. – 2011. – Vol.47 (Suppl. 3). – P.104-115.
10. Aghajanian C. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EO), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC) // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – abstract LBA5007.
11. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC) - Section of Cancer Information (6/3/2011) – p. 3-7.
12. Sorosky J.I. Endometrial cancer // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol.111. – P.436-447.
13. Perry M.C., ed. The chemotherapy source book, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – P.447-450.
14. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22(19). – P.3902-3908.
15. Fleming G.F., Filiaci V.L., Bentley R.C. et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15(8). – P.1173-1178.
16. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22(11). – P.2159-2166.
17. Wartmann M., Altmann K.H. The biology and medicinal chemistry of epothilones // *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents.* – 2002. – Vol.2. – P.123-148.
18. Longley D.B., Johnston P.G. Molecular mechanisms of drug resistance // *J. Pathol.* – 2005. – Vol.205. – P.275-292.
19. Chien A.J., Moasser M.M. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired // *Semin. Oncol.* – 2008. – Vol.35 (Suppl. 2). – S1-14.
20. Lee F.Y.F., Camuso A., Castenada S. et al. Preclinical studies of ixabepilone (BMS-247550) demonstrate optimal antitumor activity against both chemotherapy-sensitive and -resistant tumor types // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2006. – Vol.47. – P.119 (abstr. 503).

21. Roche H, Yelle L, Cignetti F. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.3415-3420.
22. Gebrig PA, Bae-Jump VL. Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 2010. – Vol.116. – P.187-194.
23. Aghajanian C, Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. – 2011, Jun. 1. – Vol.29(16). – P.2259-2265.
24. Dizon D.S., Lu K.H. and Miller D.S. Endometrial cancer: present state and future promise // Proc. ASCO. – 2011, Ed. Book. – P.205-210.
25. Mutter GL. PTEN, a protean tumor suppressor // Am. J. Pathol. 2001. – Vol.158. – P.1895-1898.
26. Bansal N, Yendluri V, Wenham R.M. et al. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // Cancer. Control. – 2009. – Vol.16. – P.8-13.
27. Delmonte A, Sessa C. Molecule-targeted agents in endometrial cancer // Curr. Opin. Oncol. – 2008. – Vol.20. – P.554-559.
28. Oza AM, Elit L, Provencher D. et al. A phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer previously treated with chemotherapy: NCIC CTG IND 160b // J. Clin. Oncol. – 2008. – 26S (suppl): abstr. 5516.
29. Colombo N, McMeekin S, Schwartz P. et al. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – 25S (suppl). – abstr. 5516.
30. Slomovitz B.M., Lu K.H., Johnston T. et al. A phase II study of oral mammalian target of rapamycin mTOR inhibitor, RAD001 (everolimus), in patients with recurrent endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2008. – 26S (suppl). – abstr. 5502.
31. Mackay H. Phase II of oral ridaforolimus in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29, Issue 15s (suppl). – P.335s (abstr. 5013).
32. Oza AM. A randomized phase II (RP-2) trial of ridaforolimus (R) compared with progestin (P) or chemotherapy (C) in female adult patients with advanced recurrent endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29, Issue 15s (suppl). – P.334s (abstr. 5009).
33. Meyer LA. The search continues: Looking for predictive biomarkers for response mTOR inhibitor in endometrial cancer // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29, Issue 15s (suppl). – P.336s (abstr. 5016).
34. Slomovitz B.M. A phase II study of everolimus with letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29, Issue 15s (suppl). – P.335s (abstr. 5012).
35. Fleming G.F. Hormone therapy plus temsirolimus for endometrial carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29, Issue 15s (suppl). – P.335s (abstr.5014).
36. Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. – 2010, Jan. – Vol.116(1). – P.15-20.