

Лекарственное лечение рака тела матки — затянувшаяся стагнация или ожидание прорыва?

Е.В. Артамонова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Рассматриваются особенности течения и терапии рака тела матки на основании некоторых клинико-биологических характеристик опухоли. Цель проводимых и будущих клинических исследований — расширение арсенала активных лекарственных агентов и индивидуализация терапии больных раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярно-генетические маркеры, лечение

Drug treatment for cancer of the corpus uteri: Protracted stagnation or breakthrough expectation

E.V. Artamonova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the specific features of the course and therapy of cancer of the corpus uteri on the basis of some clinical and biological characteristics of the tumor. The objective of ongoing and future clinical trials is to expand the arsenal of active drugs and to individualize therapy in patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, molecular genetic markers, treatment

Рак тела матки (РТМ) представляет серьезную онкогинекологическую проблему: ежегодно в мире данный диагноз ставится более чем 287 000 женщин, и 73 800 умирают от этого заболевания [1]. Благодаря современному уровню развития здравоохранения в развитых странах около 75 % случаев РТМ выявляются на ранних стадиях [2], когда пациентки могут быть успешно излечены, поэтому в целом при показателе заболеваемости 12,9 на 100 тыс. смертность составляет 2,4 на 100 тыс. женского населения в год [1].

По своим клиническим особенностям, гистологической картине и выявляемым генетическим нарушениям все аденокарциномы эндометрия можно условно разделить на 2 группы (см. таблицу). Опухоли I типа, к которому относится большинство случаев РТМ, связаны с воздействием эстрогенов, а их развитию, как правило, предшествует гиперплазия эндометрия. Гистологически это преимущественно эндометриоидные аденокарциномы с низким уровнем злокачественности, экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и относительно благоприятным клиническим течением.

Типичные молекулярно-генетические нарушения для опухолей этой группы — мутации *PTEN*, *K-RAS*, β -катенина, а также нарушение процессов репарации ДНК, проявляющееся микросателлитной нестабильностью [3]. Наиболее часто в процесс вовлекается супрессорный ген *PTEN* [4, 5], потеря которого отмечается уже на ранних этапах канцерогенеза и часто

регистрируется при наличии гиперплазии с атипией или без нее [6]. Поскольку *PTEN* служит отрицательным регулятором опосредованного мишенью рапамицина млекопитающих патологического пути, потеря или повреждение *PTEN* приводит к функциональной активации mTOR, стимуляции транскрипционных факторов с последующей клеточной пролиферацией и включением антиапоптотических механизмов [7, 8].

Мутации гена *K-RAS*, определяющиеся более чем в 30 % опухолей I типа, также приводят к независимой

Аденокарциномы эндометрия: сравнение опухолей I и II типов

Показатель	I тип	II тип
Гистология	Эндометриоидная	Серозная, светлоклеточная
Степень злокачественности	Низкая	Высокая
Предшествующие изменения	Гиперплазия	Атрофия
Возраст, лет	≥ 60	40–50
Генетические нарушения	Инактивация <i>PTEN</i> MSI Мутации <i>K-RAS</i> Альтерации β -катенина	Мутации <i>p53</i> Инактивация <i>p16</i> Гиперэкспрессия <i>Her-2/neu</i>

от рецепторов факторов роста активации патологических сигнальных путей [9]. Еще одним наиболее частым генетическим нарушением является инактивация компонентов системы репарации ДНК, ведущая к микросателлитной нестабильности (MSI), которая выявляется в 20 % случаев спорадической эндометриальной аденокарциномы эндометрия [10]. Имеются данные, свидетельствующие о наличии прямой взаимосвязи *PTEN* и MSI: частота мутаций *PTEN* в опухолях с MSI достигает 60–80 %, тогда как без MSI — только 25–35 % [11]. В то время как мутации *PTEN*, *K-RAS* и MSI часто сочетаются друг с другом, мутации гена β -катенина обычно наблюдаются изолированно от других изменений [12] и регистрируются более чем в 38 % опухолей I типа. Мутации гена β -катенина приводят к тому, что соответствующий белок становится более резистентным к деградации и накапливается в цитоплазме или ядре клетки; ядерная аккумуляция белка отмечена в опухолях как I, так и II типа [13]. Несмотря на то что мутации гена β -катенина выявляются при атипической гиперплазии, точная роль поврежденного белка в канцерогенезе опухолей эндометрия остается неизвестной [13, 14].

Опухоли II типа составляют от 10 до 20 % случаев спорадического РТМ и обычно развиваются на фоне предшествующей атрофии эндометрия в результате эстрогеннезависимых механизмов. Гистологически это чаще серозные или светлоклеточные карциномы высокой степени злокачественности, которые характеризуются более агрессивным клиническим течением и худшим по сравнению с опухолями I типа прогнозом [15]. Генетические повреждения при опухолях II типа включают мутации *p53*, инактивацию *p16*, гиперэкспрессию *Her-2/neu* и уменьшение экспрессии Е-кадгерина [5]. Чаще всего выявляются мутации *p53*, которые присутствуют примерно в 90 % серозных карцином и приводят к включению антиапоптотических механизмов, как и инактивация гена-супрессора *p16*, следствием которой является неконтролируемый клеточный рост. Роль гиперэкспрессии *Her-2/neu* хорошо изучена; снижение экспрессии трансмембранного протеина Е-кадгерина обнаружено в 87 % опухолей эндометрия II типа и проявляется нарушением межклеточных взаимодействий и утратой адгезивных свойств. Показано, что Е-кадгерин-негативные опухоли ассоциированы с плохим прогнозом [5]. Кроме того, около 10 % случаев РТМ связаны с наследственной предрасположенностью [2].

Менее чем в 5 % случаев заболевание исходно диагностируется в IV стадии, еще у 1/3 больных с локорегионарным распространением процесса наблюдается прогрессирование в различные сроки после первичного лечения. Несмотря на огромное число открытий, совершенных за последние 10 лет в области биологии опухолей, существенных изменений в лекарственном

лечении диссеминированного рака эндометрия (РЭ) не произошло. Терапевтические опции для больных с прогрессированием после первичного лечения остаются ограниченными, даже с учетом увеличивающегося использования активных химиопрепаратов в адъювантных режимах.

Вариантами выбора 1-й линии лечения РЭ являются гормонотерапия (ГТ), на которую лучше отвечают опухоли с высокой степенью дифференцировки и экспрессией гормональных рецепторов, и химиотерапия (ХТ) [16]. В число эффективных при метастатическом РТМ лекарственных агентов по-прежнему входят доксорубин, цисплатин и паклитаксел, которые изучались Гинекологической онкологической группой (Gynecologic Oncology Group — GOG) в целой серии рандомизированных исследований III фазы. Для 1-й линии ХТ:

- показано, что во всей группе больных добавление цисплатина к доксорубину достоверно повышает эффективность лечения (42 % против 25 %) и увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни (5,7 мес против 3,8 мес), однако не сказывается на общей продолжительности жизни [17];

- сравнение дублетов доксорубин/паклитаксел и доксорубин/цисплатин не выявило преимуществ какого-либо из режимов: клинические исходы были примерно одинаковыми [18];

- добавление паклитаксела к классическому дублету доксорубин + цисплатин с поддержкой колониестимулирующими факторами достоверно увеличивает эффективность лечения: частота регрессий составила 57 % против 34 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 8,3 мес против 5,3 мес, общая выживаемость (ОВ) — 15,3 мес против 12,3 мес. Применение триплета сопровождалось развитием периферической нейропатии II и III степени в 27 и 12 % случаев соответственно [19].

Многочисленные исследования II фазы по оценке различных цитостатиков во 2-й линии лечения не дали каких-либо существенных результатов. Так, применение ифосфамида (1,2 г/м² с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед) во 2-й линии терапии оказалось эффективным в 15 % случаев [20]. Топотекан (0,5–1,5 мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 3 нед) обеспечил регрессии только в 9 %, к тому же кратковременные [21]. Определенные надежды клиницистов были связаны с применением пегилированного липосомального доксорубина, эффективность которого при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) не зависит от предшествующего использования обычных антрациклинов: по данным метаанализа, клиническая эффективность в антрациклинрезистентной и антрациклинчувствительной группе составила 31,9 и 31,6 % соответственно [22]. В отличие от РМЖ при РЭ препарат (50 мг/м² 1 раз в 4 нед) позволил добиться общего ответа только у 9,5 % леченных ранее

пациенток [23]. Данные по отсутствию перекрестной резистентности между цисплатином и оксалиплатином послужили основой для исследования последнего (130 мг/м² 1 раз в 3 нед) во 2-й линии терапии метастатического РЭ. Эффективность препарата составила 13,5% (5,8% полных и 7,7% частичных регрессий), медиана продолжительности ответа 10,8 мес; стабилизация выявлена еще у 28,8% пациенток, медиана длительности — 5,4 мес [24].

Оба таксана — и доцетаксел, и паклитаксел — также изучались исследователями GOG во 2-й линии лечения РЭ после использования антрациклинов и цисплатина. Доцетаксел в режиме еженедельных введений (36 мг/м²) продемонстрировал только 7,7% непосредственных ответов [25], а наиболее активным из всех изученных препаратов оказался паклитаксел, который обеспечил у пациенток с предшествующим лечением 27% полных и частичных регрессий с медианой продолжительности ответа 4,2 мес [26]. Согласно результатам небольшого исследования II фазы, включавшего 30 ранее не получавших паклитаксел больных диссеминированным РЭ, эффективность препарата во 2-й линии составила 35,7% (14,3% полных и 21,4% частичных регрессий) [27].

В целом в 1-й линии ХТ чаще используются комбинации карбоплатина с паклитакселем или цисплатина с доксорубицином ± паклитаксел. Стандартов 2-й линии лечения на сегодняшний день не существует, выбор цитостатика зависит от предшествующего режима, назначается монотерапия доксорубицином или паклитакселем (платиновые производные из-за своего токсического профиля и ограниченной активности, как правило, не используются), а надежды клиницистов связаны с изучением новых химиопрепаратов и таргетных агентов.

К таким цитостатикам относится первый полусинтетический аналог эпотилона В иксабепилон — представитель нового класса антимицротрубочковых агентов эпотилонов [28]. Ранее было показано, что резистентность к антрациклам может быть обусловлена повышенной экспрессией транспортных белков, обеспечивающих выведение цитостатиков из опухолевой клетки, таких как гликопротеин Р-170 (Р-gr) и белок множественной лекарственной устойчивости —1 (MRP1), а резистентность к таксанам — с повышением экспрессии белка β-III-тубулина [29, 30]. В эксперименте эпотилоны сохраняли активность при мутациях β-тубулина III изотипа и практически не взаимодействовали с Р-gr и MRP1 [31]. Иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность при антрациклин-таксанрезистентном РМЖ [32–34] и в настоящее время широко изучается при ряде других опухолей, в том числе при РЭ. В исследовании II фазы эффективность применения иксабепилона во 2-й линии лечения больных РТМ составила 12% с медианой времени до прогрессирования 2,9 мес и ме-

дианой ОВ — 8,7 мес, причем 94% включенных в исследование пациенток в 1-й линии терапии получали таксаны [35]. Продолжается рандомизированное исследование III фазы по сравнению иксабепилона с паклитакселем или доксорубицином (в зависимости от предшествующего режима) во 2-й линии лечения больных РЭ после безуспешного применения 1-й линии ХТ с производными платины (результаты исследования ожидаются).

Как уже было отмечено, для РЭ I типа характерны мутации гена *PTEN*, который в норме участвует в регуляции апоптоза через PI3K CA, АКТ и mTOR [7, 8]. С учетом патологической активации PI3K CA/АКТ/mTOR-пути, возникающей в результате инактивирующей мутации *PTEN*, перспективным направлением новых исследований является изучение ингибиторов mTOR в лечении прогрессирующего заболевания. Три ингибитора mTOR (темсиролимус, ридафоролимус и эверолимус) в настоящее время оцениваются в различных программах [36–38]. В ходе рандомизированного исследования II фазы ридафоролимус сравнивали с прогестинами или ХТ у пациенток с распространенным РЭ после 1-й и 2-й линий лечения [39]. На заседании ASCO (2011) были доложены результаты по первым 2 группам: ридафоролимус достоверно превосходит прогестины в отношении медианы выживаемости без прогрессирования болезни: 3,6 мес против 1,9 мес, относительный риск (ОР) 0,53, $p = 0,008$. Кроме того, применение ридафоролимуса в 1-й линии ХТ распространенного РЭ (после ГТ, лучевой терапии — ЛТ или адъювантной ХТ) позволило добиться объективного эффекта у 21% (4/19) больных и стабилизации — еще у 21% [40]. Предпринята попытка поиска маркеров — предикторов эффективности ингибиторов mTOR у больных распространенным РЭ с помощью оценки влияния утраты *PTEN*, экспрессии PS6K и мутации *K-RAS* [41]. Показано, что мутации *KRAS* могут быть одним из факторов, предсказывающих резистентность к этой группе препаратов.

Еще одна новая терапевтическая стратегия — совместное применение ингибиторов mTOR и ГТ. Получены многообещающие результаты при использовании эверолимуса в комбинации с летрозолом у больных РЭ ($n = 28$), ранее получивших 1-ю и 2-ю линии ХТ. Общая эффективность лечения составила 21%, включая 1 полную регрессию [42]. Противоположные результаты показало рандомизированное исследование II фазы по сравнению монотерапии темсиролимусом и комбинации темсиролимус/мегестрола ацетат, проведенное GOG [43]: в группе применения комбинации отмечен неприемлемо высокий уровень венозных тромбозов.

Неоангиогенез представляет универсальный механизм опухолевой прогрессии, включая и РЭ [44], а бевацизумаб (моноклональные антитела к VEGF) успешно используется для лечения различных солид-

ных опухолей. Согласно недавно опубликованным данным исследования II фазы, применение бевацизумаба у 53 больных с прогрессированием РЭ после 1-й или 2-й линии ХТ позволило добиться 1 полной и 7 частичных регрессий, медиана ВБП достигла 4,2 мес, ОВ — 10,5 мес [45]. Противоположными были результаты исследования трастузумаба — моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену Her-2 — при диссеминированном РЭ. Как уже отмечалось, гиперэкспрессия или амплификация Her-2/neu характерна для опухолей II типа: амплификация Her-2/neu была выявлена в 38 % светлоклеточных и 28 % серозных вариантов РЭ по сравнению с 7 % при эндометриоидных аденокарциномах [46]. К сожалению, в отличие от РМЖ трастузумаб не показал активности при Her-2-положительном варианте РЭ [46].

В завершение необходимо отметить, что термин РТМ объединяет различные по своим клинико-биологическим характеристикам опухоли. Терапевтические

опции при диссеминированной форме заболевания остаются весьма ограниченными. Цель проводимых и будущих клинических исследований — расширение арсенала активных лекарственных агентов и индивидуализация терапии больных РЭ.

Рекомендуемые режимы

ГТ: мегестрол ацетат, 160 мг/сут; тамоксифен, 20–40 мг/сут.

ХТ: АР (каждые 3 нед): доксорубин 60 мг/м² в 1-й день; цисплатин 50–60 мг/м² в 1-й день;

АТ (каждые 3 нед): доксорубин 50 мг/м² в 1-й день; паклитаксел 150 мг/м² во 2-й день;

ТС (каждые 3 нед.): паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день, затем карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день;

ТАР (каждые 3 нед, с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором): доксорубин, 45 мг/м² в 1-й день; цисплатин 50 мг/м² в 1-й день; паклитаксел 160 мг/м² во 2-й день.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC) — Section of Cancer Information (6/3/2011); pp. 3–7.
2. Sorosky J.I. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111:436–47.
3. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783–91.
4. Mutter G.L. PTEN, a protean tumor suppressor. *Am J Pathol* 2001; 158:1895–8.
5. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924–30.
6. Maxwell G.L., Risinger J.I., Gumbs C. et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998;58:2500–3.
7. 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;16:8–13.
8. Delmonte A., Sessa C. Molecule-targeted agents in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:554–9.
9. Lax S., Kendall B., Tashiro H. et al. The frequency of p53, K-ras mutation and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: Evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88:814–24.
10. Basil J.B., Goodfellow R.J., Rader J.S. et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000;89:1758–64.
11. Bilbao C. The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2006;119:563–70.
12. Saegusa M., Hasimura M., Yoshida T. et al. Beta-catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001;84:209–17.
13. Moreno-Bueno G., Hardisson D. et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* 2002;21:7981–90.
14. Doll A., Abal M., Rigau M. et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer: new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:221–9.
15. Dizon D.S., Lu K.H., Miller D.S. Endometrial cancer: present state and future promise. *Proc. ASCO* 2011. Ed. Book; pp. 205–10.
16. Perry M.C., ed. The chemotherapy source book, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p.447–50.
17. 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;22 (19):3902–8.
18. 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; 15 (8):1173–8.
19. 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; 22(11):2159–66.
20. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994;73:1453–5.
21. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002;87:247–51.
22. Al-Batran. Anthracycline-rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in previously treated patients with metastatic breast cancer (MBC): A meta-analysis using pooled individual data from four prospective trials. *Proc ASCO* 2009, abstr.1047.
23. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J. et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2360–4.
24. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103:523–6.
25. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S. et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111:22–6.

26. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study by the study. *Gynecol Oncol* 2003;88:277–81.
27. Ball H.G., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2): 278–81.
28. Wartmann M., Altmann K.H. The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002;2:123–48.
29. Longley D.B., Johnston P.G. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005;205:275–92.
30. Chien A.J., Moasser M.M. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired. *Semin Oncol* 2008;35 (Suppl 2):1–14.
31. 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;47:119, abstr. 503.
32. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X. et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407–14.
33. Thomas E., Tabernero J., Fornier M. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3399–406.
34. Roche H., Yelle L., Cognetti 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;25:3415–20.
35. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P. *J Clin Oncol* 2009;27:3104–8.
36. Oza A.M., 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.
37. 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;25 (Suppl), abstr. 5516.
38. 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;26 (Suppl), abstr. 5502.
39. Oza A.M., Poveda A., Clamp A. R. et al. 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;29 (suppl):334 (abstr. 5009).
40. Mackay H., Welch S., Tsao M. S. et al. Phase II of oral ridaforolimus in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):335 (abstr. 5013).
41. Meyer L.A., Slomovitz B. M., Djordjevic B. et al. The search continues: Looking for predictive biomarkers for response mTOR inhibitor in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29, Issue 15s (suppl):336 (abstr. 5016).
42. Slomovitz B.M., Brown J., Johnston T. A. et al. A phase II study of everolimus with letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl):335 (abstr. 5012).
43. Fleming G.F. Filiaci V.L., Hanjani P. et al. Hormone therapy plus temsirolimus for endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):335 (abstr. 5014).
44. Gehrig P.A., Bae-Jump V.L. Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:187–194.
45. 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;29(16):2259–65.
46. 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;116(1):15–20.