

СПб МАПО Минздрава РФ,
НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

А.Ф. Урманчеева

Лекарственная терапия занимает определенное место в лечении рака эндометрия, преимущественно при его диссеминированных и метастатических формах. Спорным остается вопрос о применении гормонотерапии и химиотерапии с адъювантной целью после радикального хирургического лечения. Возможным является попытка консервативного лечения прогестинами рака эндометрия у молодых пациенток, желающих в дальнейшем восстановить репродуктивную функцию. Не исключается вариант эстрогенной или эстроген/гестагенной терапии с целью улучшения качества жизни пациенток пременопаузального возраста после хирургического лечения.

Лекарственная терапия занимает определенное место в лечении рака эндометрия, преимущественно при его диссеминированных и метастатических формах. Спорным остается вопрос о применении гормонотерапии и химиотерапии с адъювантной целью после радикального хирургического лечения. Возможным является попытка консервативного лечения прогестинами рака эндометрия у молодых пациенток, желающих в дальнейшем восстановить репродуктивную функцию. Не исключается вариант эстрогенной или эстроген/гестагенной терапии с целью улучшения качества жизни пациенток пременопаузального возраста после хирургического лечения.

Гормонотерапия

Большая часть эндометриальных карцином экспрессирует эстрогенные и прогестероновые рецепторы, от их уровня зависит модулирующий эффект прогестин, антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы. Так, прогестерон-рецептор-позитивные опухоли в 50–70% реагируют на прогестинотерапию. К сожалению, в то же время, первичные опухоли эндометрия с высоким риском рецидива (низкая дифференцировка, неэндометриодные формы: серозно-папиллярный или светлоклеточный рак и др.) редко экспрессируют функциональные прогестероновые рецепторы; так же, как рецидивы и метастазы эндометриодного рака с первоначально высокой и умеренной степенью дифференциации.

Паллиативная гормонотерапия. В течение уже нескольких десятилетий прогестинотерапия успешно используется в лечении диссеминированного рака эндометрия. Гормональная терапия прогестинами основывается на их физиологическом ингибировании эндометриальной стимуляции, индуцированной эстрогенами. Роль прогестинов в лечении метастатического рака эндометрия впервые была продемонстрирована R.M.Kelley и W.H.Baker в 1961 г. [30]. В этом раннем сообщении 21 пациентка получала 17-альфа-гидроксипрогестерона капронат в дозе от 150 до 1000 мг в неделю, объективный эффект был достигнут у 6 (29%) с хорошей толерантностью. E.C.Reifenstein (1974) проанализировал сообщения 113 исследователей о 992 пациентках, лечившихся данным препаратом [52]. Детально изучив сведения о 314 пациентках, он отметил, что эффект лечения не регистрировался до 7 нед, а наибольший – был после 12 нед приема препарата. Общий ответ на терапию был также не выше 30%.

Следующие десятилетия сопровождались активным изучением эффективности различных прогестинов, их доз и режимов введения при диссеминированном и рецидивирующем раке эндометрия. Наибольшее распространение в дальнейшем получили медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провер™, Провер™) и мегестрола ацетат (Мегей™). Реанализ A.Kaupilla (1984) результатов лечения 1068 больных раком эндометрия медроксипрогестерона ацетатом, мегестрола ацетатом или гидроксипрогестерона капронатом определил общий ответ в 34%, с длительностью от 16 до 28 мес и общей выживаемостью от 18–33% [29]. Более поздние исследования показали более низкий общий ответ (менее 20%), что, возможно, связано с некоторой селекцией пациенток в ранних сообщениях.

В исследовании, инициированном Гинекологической онкологической группой (GOG), 321 пациентка с распространенным или рецидивирующим раком тела матки получала медроксипрогестерона капронат по 50 мг орально 3 раза в день. Из 219 больных с распространенным опухолевым процессом полная и частичная ремиссия была достигнута у 8% и 6%, соответственно; у 52% – стабилизация, а у 34% – прогрессия в течение одного месяца [59]. Двенадцатилетний опыт прогестинотерапии клиники Мейо в США [50] продемонстрировал общий ответ (полный + частичный регресс) у 12% больных, с однолетней выживаемостью менее

30%. Столь низкие результаты в приведенных двух исследованиях могут быть объяснены большим процентом (47%) больных с низкой дифференцировкой опухоли в исследовании К.Г.Подратц и соавт. [50] и высокой частотой опухолей с негативным эстроген- и прогестеронрецепторным статусом в исследовании GOG. Несомненно, эффект прогестинотерапии определяется рецепторным статусом опухоли. По данным W.T.Creasman и соавт. [15], высокодифференцированные опухоли в 70% случаев экспрессируют эстроген – и прогестероновые рецепторы, умереннодифференцированные – в 55%, низкодифференцированные – в 41%. В GOG-исследовании 40% пациенток с позитивным эстроген/прогестероновым статусом отреагировали на прогестинотерапию и только 12% – с прогестероннегативными опухолями. Соответственно, 40% больных с высокодифференцированными опухолями были чувствительны к прогестинотерапии и только 2,4% – с низкой дифференцировкой по результатам работы К.Г.Подратц и соавт. [50].

Другими факторами, помимо дифференцировки и рецепторного статуса опухоли, предсказывающими эффект прогестинотерапии, являются длительный интервал между первичным лечением и прогестинотерапией (более 36 мес) и минимальные размеры опухолевого очага (менее 10 см³) [49, 50]. Возраст, число и место метастазов, а также их локализация в зоне предыдущего облучения не имеют существенного прогностического значения [35].

Изучение трех наиболее используемых прогестинов в лечении диссеминированного рака эндометрия (гидроксипрогестерона капроната, медроксипрогестерона ацетата и мегестрола ацетата) не выявило существенных различий в их эффективности. В ретроспективном анализе К.Г.Подратц и соавт. [50] объективный ответ составил 9,12% и 11% для данных препаратов, соответственно. В исследовании M.S.Piver и соавт. [49] эти показатели были 18,9% для медроксипрогестерона ацетата и 13,7% для гидроксипрогестерона капроната. Кроме того, путь введения прогестина (медроксипрогестерона ацетата) также не влиял на результаты лечения [29]. При этом серологический уровень гормона был выше при пероральном приеме 150 мг ежедневно, по сравнению с внутримышечным введением 300 мг еженедельно [54]. Это делает предпочтительным использование таблетированных форм прогестинов.

Эскалация дозы прогестинов также не способствовала улучшению результатов прогестинотерапии. В рандомизированном GOG-исследовании, в котором сравнивались два режима медроксипрогестерона ацетата (200 мг и 1000 мг ежедневно), более высокий эффект был отмечен при меньшей дозе (соответственно 26% и 18% [58]). В другом исследовании при назначении высокой дозы мегестрола ацетата (800 мг) у 24% из 63 больных был получен объективный эффект (11 полных и 13% частичных ремиссий), но при этом было зарегистрировано три смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, что, возможно, было следствием гормонотерапии [34].

Базируясь на успешном применении антиэстрогенов в лечении рака молочной железы, тамоксифен начинает

широко изучаться при распространенном раке эндометрия. Реанализ T.D.Moore и соавт. [44] по использованию 20–40 мг тамоксифена ежедневно определил общий ответ в 22%. В исследовании J.H.Edmonson и соавт. [18] при приеме 10 мг тамоксифена 2 раза в день у 21% из 24 пациенток, не лечившихся прогестинами, был зарегистрирован общий ответ; тогда как ни у одной из 22 больных, ранее получавших прогестины, не было достигнуто ремиссии. Такого же рода результаты были получены в GOG-исследовании [55] – ни у одной из 19 пациенток с прогестеронрезистентным раком эндометрия не было ответа на тамоксифен. Результаты последнего исследования [57] определили эффективность тамоксифена в 10% случаев (4% полных и 6% частичных ремиссий) из 68 больных распространенным и рецидивирующим раком эндометрия, ранее не получавших прогестинотерапию.

Предположение и подтверждение факта, что тамоксифен увеличивает экспрессию прогестероновых рецепторов [8, 64], легло в основу назначения комбинации тамоксифена с прогестинами с целью достижения пролонгированных ремиссий. Однако большинство клинических исследований не продемонстрировало преимуществ комбинации тамоксифена с прогестинами в постоянном или последовательном режимах по сравнению с прогестинотерапией в монорежиме [32, 47]. Возможно, более успешным окажется применение селективных эстрогенрецепторных препаратов (SEAR).

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) широко используются при таких гормонозависимых опухолях, как рак предстательной и молочной желез. По мнению G.Emons и соавт. [19], агонисты GnRH ингибируют пролиферацию эндометриальных раковых клеток. В клиническом испытании II фазы лейпрорелина ацетата и гозерелина ежемесячно у 8 из 32 (25%) пациенток с рецидивом рака тела матки были достигнуты полные или частичные ремиссии с медианой продолжительности до 20 мес [23]. Результаты последующих двух исследований были менее оптимистичными [11, 37]. Ни у одной из 30 пациенток с распространенным или рецидивирующим раком эндометрия не зарегистрирована ремиссия.

В табл. 1 суммированы результаты основных исследований по клинической эффективности гормонотерапии у больных распространенным и метастатическим раком эндометрия.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что объективный ответ на гормонотерапию у больных диссеминированным или рецидивирующим раком эндометрия составляет около 25% со средней продолжительностью ремиссии до 9 мес. В клинической практике предпочтение должно быть отдано прогестинам, особенно, когда опухоль хорошо дифференцирована и экспрессирует прогестероновые рецепторы. Оптимальным режимом является ежедневный пероральный прием 200–400 мг медроксипрогестерона ацетата (Провер™) или 160 мг мегестрола ацетата (Мегей™). Эффект прогестинотерапии начинает реализовываться не ранее 8–12 нед приема препарата.

Адьювантная гормонотерапия. В течение двух десятилетий прогестины широко использовались в адьювантной терапии рака эндометрия после хирургического лечения с/без радиотерапии. Первые неконтролируемые исследования предположили, что назначение прогестинов снижает риск рецидивов у больных с I или II

стадиями заболевания. Для подтверждения этих данных были предприняты несколько рандомизированных исследований. В первом многоцентровом американском исследовании [36] 285 больных раком эндометрия I стадии после хирургического лечения получали 500–1000 мг медроксипрогестерона ацетата внутримышечно (в/м)

Таблица 1

Клинический эффект гормонотерапии диссеминированного и метастатического рака эндометрия

Авторы, год	Препарат, доза	Число больных	ПР+ЧР	Комментарии
ПРОГЕСТИНЫ				
Reifenstein, 1974 (обзор)	ГПК 7 г/нед	314	30,2%	МВ 20 мес
Geisler, 1973	МА 40–80–160 мг	43	14,2-42,8-48,3%	
Bonte, 1978	МПА 1г/нед	106	53%	МВ 10 мес
Piver, 1980	МПА ГПК	37 51	18,9% 13,7%	Нет различий в прогестинах, >3 лет рецидивы более чувствительны
Kaupilla, 1984 (обзор)	МА ГПК МПА	154 404 510	39% 27% 36%	Нет различий в прогестинах, нет различий МПА в/м (32%) и МПА орально (41%)
Podratz, 1980	МА ГПК МПА	88 17 26	11 % 9 % 12 %	Нет различий в прогестинах, G1 – 40%, G3 – 2,4 %
Quinn, 1985	МПА 400 мг/сут	22	0+2 (9%)	PR+ 2/9
Thigpen, 1999	МПА 200 мг/сут МПА 1000 мг/сут	138 140	23+13 (26%) 14+11 (18%)	Нет эффекта от увеличения дозы
Lentz, 1994	МА 800 мг/сут	50	6+7 (26%)	МВ 7,6 мес
ТАМОКСИФЕН				
Rendina, 1984	TAM 40 мг/сут	45	6+10 (36%)	
Edmondson, 1986	TAM 20 мг/сут	24 22*	1+4 (21%) 0	Нет эффекта *Прогестеронрезистентные
Quinn, 1989	TAM 40 мг/сут	49	6+4 (20%)	
Thigpen, 2001	TAM 20 мг/сут	68	3+4 (10%)	Низкий эффект
ТАМОКСИФЕН+ПРОГЕСТИНЫ				
Kline et al., 1987	TAM 20 мг/сут МПА 100 мг/сут	20	1+0 (5%)	
Pandya et al., 1989	TAM 20 мг/сут МА 160 мг/сут	42	1+7 (19%)	
Fiorica et al., 2000	МА 160 мг/сут 3 нед, TAM 40 мг/сут 3 нед циркадно	56	15 (26,8%)	
Pandya et al., 2000 ранд.иссл.	МА 160 мг/сут МА 160 мг/сут 3 нед, TAM 20 мг/сут 3 нед циркадно	20 42	20% 19%	Нет различий
АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА				
Gallagher et al., 1996	Лейпрорелин 7,5 мг/мес Гозерелин 3,6 мг/мес	32	8 (25%)	
Covenset et al., 1997	Лейпрорелин 7,5 мг/мес	25	0	
Lhomme et al., 1999	Трипторелин 3,2 мг/мес	37	3 (8%)	
Asbury et al., 2002	Гозерелин 3,6 мг/мес	40	2+3 (12%)	Низкая эффективность
ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ				
Quinn et al, 1981	Аминоглютетимид	18	4 (22%)	
Rose et al., 2000	Анастрозол	23	9%	Медиана без прогрессии и общей выживаемости 1 и 6 мес

Примечание. ГПК – гидроксипрогестерона капронат, МПА – медроксипрогестерона ацетат, МА – мегестрола ацетат, TAM – тамоксифен, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, МВ – медиана выживаемости.

еженедельно в течение 14 нед, другие 287–плацебо. К концу 4-го года наблюдения частота рецидивов была в обеих группах около 9%, а риск смерти – 1,6 в группе гормонотерапии. В английском исследовании [38] 429 пациенток с I, II, III стадиями после комбинированного лечения были рандомизированы на получающих в течение 5 лет орально 100 мг медроксипрогестерона ацетата после предварительного 5-дневного в/м введения 1000 мг гидроксипрогестерона капроната и одного года приема по 300 мг ежедневно и наблюдающихся без гормонотерапии. Окончательно в исследование была включена 281 пациентка. Пятилетняя выживаемость в обеих группах составила 76% с риском смерти – 1,06: ассоциированным с раком эндометрия – 1,26, а с интеркуррентными заболеваниями – 0,77. В итальянском исследовании [16] также изучалась адъювантная терапия медроксипрогестерона ацетатом в дозе 100 мг ежедневно в течение 1 года у больных I стадии заболевания. Риск смерти в гормональной группе составил 1,17, при этом ассоциированный с раком эндометрия – 1,5, а с интеркуррентными заболеваниями – 1,6. Наиболее неблагоприятный эффект адъювантной прогестинотерапии был выявлен в небольшом рандомизированном американском исследовании [39], в котором 18 больных раком эндометрия I стадии получали медроксипрогестерона ацетат в/м 500 мг еженедельно в течение 14 нед после предварительно 1000 мг в/м после операции, контрольную группу составили 17 больных. Общий риск смерти в гормональной группе составил 2,1, ассоциированный с раком эндометрия – 2,0, с интеркуррентными заболеваниями – 2,0. Только в одном польском исследовании (Urbanski et al., 1993) был выявлен положительный эффект адъювантной гормонотерапии гидроксипрогестерона капронатом по 500 мг дважды в неделю в течение одного года. Общий риск смерти был 0,07. Однако данное исследование подвергается наибольшей критике в мета-анализе рандомизированных исследований P.L.Martin-Hirsch и соавт. [41] из-за его гетерогенности, с включением больных с более благоприятными прогностическими факторами в группу адъювантной гормонотерапии. Наиболее крупным рандомизированным исследованием была работа из Норвегии [63], включавшая 553 больных с адъювантной гормонотерапией гидроксипрогестерона капронатом 1000 мг 5 дней после операции, далее дважды в неделю в течение 1 года и 531 – в контрольной группе. Общий риск смерти составил 1,19, ассоциированный с раком эндометрия – 0,93, а с интеркуррентными заболеваниями – 1,6. По мнению I.Vergote и соавт. [63], адъювантная гормонотерапия нецелесообразна особенно для больных раком эндометрия с низким риском рецидива, и, кроме того, опасна из-за серьезных побочных осложнений.

Возможно, адъювантная гормонотерапия показана больным раком эндометрия с высоким риском рецидива? На данный вопрос должно было ответить международное рандомизированное исследование COSA-NZ-UK группы, которое было опубликовано в 1998 г. (COSA-NZ-

UK Endometrial Cancer Study Groups [10]). Одна тысяча двенадцать больных с высоким риском эндометриального рака (низкая дифференцировка эндометриоидного рака, серозно-папиллярный, светлоклеточный, аденосквамозный рак, любой гистотип опухоли с инвазией в миометрий более 1/3 или с вовлечением шейки / придатков) были рандомизированы на получение медроксипрогестерона ацетата 200 мг/день в течение 3 лет или без гормонотерапии. К окончанию исследования, хотя и было выявлено снижение рецидивов в группе с адъювантной гормонотерапией, но не было отмечено существенных различий в выживаемости больных в обеих группах. Объяснением этого, возможно, является то, что 64 из 107 больных с рецидивами в контрольной группе в дальнейшем получали медроксипрогестерона ацетат, медиана выживаемости этих больных была 10 мес по сравнению с 4 мес у не получавших гормоны. Общий риск смерти в гормональной группе составил 0,9. Интересным явился тот факт, что гормональный рецепторный статус не влиял на прогноз. По заключению COSA-NZ-UK объединенной группы выявленное незначительное увеличение выживаемости не является основанием для применения адъювантной гормонотерапии медроксипрогестерона ацетатом с данной дозировкой и длительностью даже у пациенток с высоким риском эндометриального рака. *На основании мета-анализа всех рандомизированных исследований, опубликованных с 1966 до 2000 г. [41], можно прийти к заключению о нецелесообразности адъювантной прогестинотерапии у больных раком эндометрия: из-за ее низкой эффективности и неблагоприятных побочных проявлений (относительный риск смерти – 1,05, ассоциированный с раком эндометрия – 0,88, с интеркуррентными заболеваниями – 1,33).* Подтверждением данного заключения являются и результаты многоцентрового немецкого рандомизированного исследования (von Minckwitz et al., 2002), в котором 388 больных были рандомизированы на адъювантную гормонотерапию медроксипрогестерона ацетатом (n=133) или тамоксифеном (n=122) в течение 2 лет и только наблюдение (n=134). После мониторинга в течение в среднем 56 мес не было выявлено различий по показателям безрецидивного периода и общей выживаемости в трех группах, с большими побочными проявлениями у получавших медроксипрогестерона ацетат по сравнению с тамоксифеном. Результаты рандомизированных исследований по изучению адъювантной гормонотерапии рака эндометрия представлены в табл.2.

Гормонотерапия молодых больных раком эндометрия. В 1999 г. в журнале «Cancer» была опубликована статья Y.Kim с соавт. о результатах лечения только прогестинами рака эндометрия у 7 молодых пациенток с высокодифференцированным раком эндометрия в клинике Лос-Анжелесского университета. Из 7 больных в возрасте от 19 до 41 года, получавших по 160 мг мегестрола ацетата ежедневно в течение 3 мес, только у 4 был получен первичный ответ, у 2 из которых в дальнейшем был рецидив через 7 и 46 мес. Одна из них по-

вторно получала прогестины, другая – была оперирована, как и все пациентки, не чувствительные к гормонотерапии. Ни у одной из двух пациенток, получавших только консервативное лечение, не было беременностей. В данной статье был проведен реанализ всех сообщений, опубликованных к тому времени о прогестинотерапии молодых больных раком эндометрия. Из 14 больных в возрасте от 15 до 35 лет, получавших прогестины в различных режимах, первичный эффект был отмечен у 9, у одной из которых на 2-м году наблюдения был выявлен рецидив, а через 27 мес после операции – регионарные метастазы. У 3 пациенток после успешного лечения родились 6 здоровых детей, у одной из них – тройня после экстракорпорального оплодотворения. Таким образом, у 13 из 21 больной (62%) был первичный ответ на прогестинотерапию. К сожалению, авторами статьи в реанализ не были включены 19 больных из НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова [4], так как в их сообщении не были даны сведения о каждом клиническом наблюдении. В табл. 3 представлены результаты прогестинотерапии (гидроксипрогестерона капронатом) уже 32 больных раком эндометрия из НИИ онкологии проф. Н.Н.Петрова, опубликованные в русскоязычной литературе в книге Я.В.Бохмана и соавт. «Гормонотерапия рака эндометрия» (1992). Первичный ответ был достигнут у 24 из 32 больных (75%), у 7 в дальнейшем развился рецидив: у 3 – в первые 5 лет, а у 4 –

после 5 лет. При неэффективности первичного лечения и рецидивах больные (17) были оперированы, одна из них в дальнейшем погибла от прогрессирования, а у одной – выявлен затем рак толстой кишки. Из 15 пациенток после успешного консервативного лечения было 8 беременностей, 4 из которых завершились родами. Не у всех пациенток удалось восстановить двухфазный цикл. В настоящее время, благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям, возможно достичь больших успехов в восстановлении фертильности, что продемонстрировано в нескольких сообщениях, когда сразу после успешного лечения медроксипрогестерона ацетатом в высоких дозах (400–600 мг ежедневно в течение 3 мес) было осуществлено экстракорпоральное оплодотворения, и в 2 случаях были тройни [25, 26, 46]. Однако столь оптимистичные результаты несколько омрачаются двумя сообщениями о рецидивах сразу после родов [43, 48]. Интересным являются результаты японского многоцентрового исследования по изучению прогестинотерапии у 29 больных раком эндометрия и 10 больных атипической гиперплазией. При этом, при пересмотре микропрепаратов только у 12 был подтвержден диагноз рака эндометрия. Эффект на прогестинотерапию был зарегистрирован у 9 из 12 больных (75%), у 2 в дальнейшем были рецидивы, и у одной из них – метастаз в obturatorном лимфатическом узле. У 2 пациенток были беременности, одна завершилась родами.

Таблица 2

Результаты рандомизированных исследований адъювантной гормонотерапии рака эндометрия

Исследование, год	Число больных 1 – гормоны 2 – контроль стадия	Режим гормонотерапии	Мониторинг (мес)	ОР смерти	ОР смерти от РЭ	ОР смерти от других заболеваний
Lewis,1974 (США)	1)285 2)287 I	в/м МПА 500 мг/нед 14 нед	48	1,6	НД	НД
Malkasian,1978 (США)	1)18 2)17 I	в/м МПА 500 мг/нед в/м 14 нед	60	2,0	2,0	НД
MacDonald,1988 (Великобритания)	1)126 2)155 I,II,III	в/м ГПК 1000 мг, далее табл. МПА.300 мг/сут 1год, далее 100 мг/сут до 5 лет	12–60	1,04	1,26	0,77
Vergote,1989 (Норвегия)	1)553 2)531 I,II,III	в/м ГПК 1000 мг/сут 5 дней, далее 1000 мг 2 раза в неделю 1 год	42–130	1,19	0,93 (ОР рец.0,8)	1,6
DePalo,1993 (Италия)	1)327 2)370 Ib,c	Табл. МПА 100 мг/сут 1 год	84	1,17	1,5 (ОР рец. 1,37)	1,14
Urbanski,1993 (Польша)	1)100 2)105 I,II,III	в/м ГПК 500 мг 2 раза в неделю 1 год	60	0,07	НД	НД
COSA-NZ-UK ECGS,1998	1)507 2)505 I с высоким риском II,III	Табл. МПА 200 мг/сут 3 года	3–10 гг. (5,4 г)	0,9	0,7	1,1
Martin-Hirsch, 2001 (мета-анализ до 2000 г.)	4351	–	–	1,05	0,88	1,33

Примечание. ГПК – гидроксипрогестерона капронат, МПА – медроксипрогестерона ацетат, МА – мегестрола ацетат, ОР – Относительный риск, НД – нет данных.

Таблица 3

Гормонотерапия рака эндометрия I стадии у молодых пациенток (Бохман Я.В. и др., 1992)

G	6-месячные результаты			5-летние результаты		Беременность	Роды	Поздние рецидивы (5 лет)
	n	Полный регресс	Без эффекта	Здоровы	Рецидив			
G1	24	21	3	19	2	7	4	3
G2	8	3	5	2	1	1	-	1
Всего	32	24	8	21	3	8	4	4

Таблица 4

Эффективность цитотоксических препаратов при диссеминированном и метастатическом раке эндометрия (сводные данные, Muss H., 1994)*

Препарат	Число больных	ПР+ЧР (%)
Цисплатин (50–60 мг/м ² ч/з 3 нед)	64	25
Карбоплатин (300–400 мг/м ² ч/з 4 нед)	49	29
Доксорубин (55–60 мг/м ² ч/з 3 нед)	161	26
Эпирубицин (80–90 мг/м ² ч/з 3 нед)	27	26
5-фторурацил (15 мг/кг 5 дней)	34	21
Паклитаксел (250 мг/м ² ч/з 3 нед +КСФ)	28	36

Примечание. * – Включены серии исследований не менее 25 больных и эффективностью препарата не менее 20%; ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия; КСФ – колониестимулирующий фактор.

Таблица 5

Эффективность комбинированной химиотерапии при диссеминированном и метастатическом раке эндометрия (сводные данные, Muss H., 1994)

Режим	Число больных	ПР+ЧР (%)
CA 500/50 мг/м ²	154	34
CAP 600/50/60 мг/м ²	157	46
AP 60/50 мг/м ²	45	62
AP 60 /60 мг/м ² циркадно	30	60

Примечание. С – циклофосфамид, А – доксорубин, Р – цисплатин, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможном успешном лечении прогестинами молодых больных высокодифференцированным раком эндометрия с восстановлением фертильности и репродукции. Однако такого рода терапия таит в себе и риск, так как возможны ранние и поздние рецидивы с дальнейшим метастазированием при опухоли, которая на первоначальном этапе могла быть оперирована с благоприятным исходом заболевания.

Химиотерапия

Паллиативная химиотерапия. С 50-х годов прошлого столетия проводимые клинические испытания II фазы цитотоксических препаратов продемонстрировали эффективность некоторых из них в отношении рака эндометрия, включая антрациклины, цис- и карбоплатин, циклофосфамид, 5-фторурацил, гексаметилмеламин. Дальнейшие клинические исследования определили наибольшую активность (в 25%) антрациклиновых антибиотиков и препаратов платины (табл.4). Комбинация этих двух препаратов AP (доксорубин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м²) показала наибольшую активность (от 40 до 60%) по результатам нескольких исследований, сводные данные которых представлены в табл.5. Попу-

лярный режим CAP (циклофосфамид 500 мг/м² + доксорубин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м²) не показал преимуществ по сравнению с AP.

Учитывая, что большинство исследований было не контролируемым и не рандомизированным, EORTC GCG инициировала европейское рандомизированное исследование по оценке эффективности доксорубина в монорежиме 60 мг/м² и в комбинации с цисплатином 50 мг/м² среди 177 больных диссеминированным или рецидивирующим раком эндометрия. Общий ответ на химиотерапию был выше в группе комбинированной химиотерапии (13 полных и 26 частичных ремиссий среди 90 больных – 43%, против 8 и 7 среди 87 – 17%), но с большей токсичностью. Окончательный анализ при мониторинге в течение 7 лет показал не столь значительные различия в общей выживаемости больных (медиана выживаемости 9 и 7 мес, соответственно) [2]. Такого же рода результаты были получены в более раннем американском исследовании GOG139 среди 223 больных [61], не выявившем различий в общей выживаемости, но с более высоким общим ответом (45 против 27%). В настоящее время активно изучается значение паклитаксела, топотекана в комбинированной химиотерапии рака эндометрия, особенно его серозно-папиллярных форм.

Дизайн и результаты рандомизированных исследований представлены в табл. 6.

Эффективность комбинированной химиотерапии в сочетании с прогестинами колеблется от 15 до 43%. Столь большие колебания объясняются малочисленностью и гетерогенностью групп больных, некоторые из которых ранее получали гормонотерапию, а химиотерапия была преимущественно без препаратов платины. В одном рандомизированном исследовании (43 больных), в котором комбинированная химиотерапия (доксорубин+циклофосфамид+5-фторурацил) сочеталась с прогестинами (медроксипрогестерона ацетат + тамоксифен), общий ответ был выше при сочетании цитостатиков с гормонами (43 против 15%), но с одинаковыми показателями медианы выживаемости (14 мес против 11мес) в обеих группах [3].

Таким образом, с паллиативной целью гормонотерапия и химиотерапия занимают определенное место в лечении распространенного рака эндометрия. Если рецепторный статус опухоли позитивный, или он неизвестен, но это хорошо дифференцированная опухоль, а также при поздних рецидивах (более 12 мес) предпочтение может быть отдано таблетированным прогестинам (медроксипрогестерона ацетат по 200–400 мг ежедневно или мегестрола ацетат 160 мг ежедневно), эффект которых будет оценен только через 3 мес. Для пациенток, чей профиль рассматривается как прогестинорезистентный (опухоль рецепторнегативные, низкой дифференцировки, неэндометриоидные), а также быстрое прогрессирование заболевания, не позволяющее ожидать результатов гормонотерапии, лечение необходимо начинать с химиотерапии с/без гормонотерапии (доксорубин 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² каждые 3 нед).

Адьювантная химиотерапия. Назначение цитотоксической терапии может быть оправданным при опухолях с высоким риском рецидивирования после радикального лечения (более 20%). К группе больных раком эндометрия с высоким риском рецидива относят пациенток с опухолями низкой дифференцировки, неэндометриоидного гистотипа (серозно-папиллярный, светлоклеточный рак и другие), а также любого строения с глубокой инвазией (более 1/3), распространением на церви-

кальный канал, придатки или регионарные лимфатические узлы. Опыт отдельных клиник свидетельствует об эффективности адьювантной химиотерапии у больных раком эндометрия с высоким риском [7], однако, только сравнительные рандомизированные исследования могут ответить на данный вопрос. В американском рандомизированном исследовании GOG34 не было получено подтверждения положительного эффекта адьювантной химиотерапии доксорубицином 45 мг/м² каждые 3 нед после хирургического лечения с послеоперационным облучением [59]. В многоцентровом итальянском исследовании 165 больных раком эндометрия высокого риска получали радиотерапию, 174 – химиотерапию (доксорубин 50 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² каждые 3 нед). Частота рецидивов в обеих группах была одинаковой (31,5 и 28,7% соответственно). Запланировано и проводится несколько рандомизированных исследований по адьювантной комбинированной химиотерапии новых режимов.

Таким образом, по результатам опубликованных рандомизированных исследований не выявлено преимуществ, как адьювантной гормонотерапии, так и химиотерапии, особенно у больных раком эндометрия низкого риска. В настоящее время ведется поиск новых режимов химиотерапии, которые были бы эффективны у больных раком эндометрия высокого риска (I стадия неэндометриоидного рака, эндометриоидного рака низкой дифференцировки, любого гистотипа с глубокой инвазией или II, III стадии).

Заместительная гормонотерапия реабилитации

Большинство больных раком эндометрия старше 50–60 лет, однако, 25% больных – пременопаузального возраста, а 5% – моложе 40 лет. Выполнение операции в объеме пангистерэктомии (удаление матки с придатками) ± радиотерапии гарантирует высокие показатели общей выживаемости (выше 85%). Такого рода лечение у пациенток пременопаузального возраста может быть причиной их инвалидизации из-за возникающих явлений хирургической менопаузы.

В гинекологической практике в настоящее время широко используется заместительная эстрогенная терапия пациенткам с хирургической менопаузой. Цель такого

Таблица 6

Рандомизированные исследования химиотерапии при диссеминированном и метастатическом раке эндометрия

Исследование	Число больных	ПР + ЧР (%)	Комментарии
GOG 139 (Thigpen et al., 1993)	223		Общая выживаемость одинаковая
A 60 мг/м ²	122	(43) 27%	
AP 60/50 мг/м ²	101	(67) 45%	
EORTC GCG 55872 (Aapro et al., 2003)	177		Медиана выживаемости 7 мес 9 мес
A 60 мг/м ²	87	(8+7) 15%	
AP 60/50 мг/м ²	90	(13+26) 43%	
GOG 163 (Fleming et al., 2000)	315		Медиана выживаемости 12 мес 13 мес
AP 60/50 мг/м ²	157	(15%+25%) 40%	
AT 50/150 мг/м ²	158	(17%+26%) 43%	

Примечание. GOG – Gynecological Oncology Group, EORTC GCG – European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group, ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, А – доксорубин, Р – цисплатин, Т – таксол.

Таблица 7

Опыт применения заместительной эстрогенной терапии пациенткам пременопаузального возраста после хирургического лечения рака эндометрия

Исследование	Число больных	Средняя длительность ЗГТ (мес)	Рецидивы (%)
Creasman et al., 1986	I G1,2 - 47*	26	2%
	I G1,2 - 174	–	15%
Lee et al., 1990	I - 44	64	0
	I - 46	–	0
Suriano et al., 2000	I, II, III - 130**	60	1%
	I, II, III - 119	–	14%

Примечание: * – 72% больных получали эстрогены вагинально. ** – 49% больных получали эстрогены+прогестины.

рода терапии – ликвидировать явления постовариектомического синдрома (гипоэстрогении), а именно, его ранних (психоэмоциональных и вазомоторных симптомов), средневременных (дерматоурологических) и поздних (остеопороза) симптомов. Число работ по применению ЗГТ пациенткам после лечения рака эндометрия невелико, что объясняется опасениями увеличения риска рецидивов заболевания на основании сведений о роли экзогенных и эндогенных эстрогенов в канцерогенезе рака эндометрия. В табл. 7 суммированы результаты трех из этих исследований [13, 33, 56]. Во всех исследованиях не было отмечено увеличения риска рецидивов в гормональной группе, и даже число рецидивов и смертей было ниже. Возможно, это связано с некоторой селекцией более прогностически благоприятных клинических случаев для заместительной гормонотерапии. Наши данные при обследовании 66 больных пременопаузального возраста (средний возраст 47 лет), получавших хирургическое лечение по поводу рака тела матки I стадии в Ленинградском областном онко-

логическом диспансере, также выявили у 6% из них симптомы хирургической менопаузы тяжелой степени, у 35% – умеренной степени, у 59% – слабой степени. Назначение эстроген/гестагенной терапии (Индивин™, Климодиен™, Ливиал™) уже после 6 мес привело к снижению модифицированного менопаузального индекса на 70%, что, в первую очередь, выразилось в улучшении психоэмоционального состояния пациенток и уменьшении вазомоторных проявлений.

Несомненно, для объективных выводов о возможности применения заместительной эстрогенной терапии молодым пациенткам после хирургического лечения рака эндометрия необходимы международные рандомизированные исследования с использованием двойного слепого метода, которые осуществляются в настоящее время. Основной целью американского исследования (GOG) является оценка относительного риска рецидива и смертности при ЗГТ у пациенток после лечения рака эндометрия, европейского (EORTC GCG) – оценка качества жизни.

Литература

1. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневецкий А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. – СПб: Гиппократ, 1992. – 157с.
2. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group // Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 14. – P. 441-448.
3. Ayoub J., Audet-Lapointe P., Me'rbot Y. et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status // Gynecol. Oncol. – 1988. – Vol. 31. – 327 p.
4. Bokhman J.V., Chepick O.F., Volkova A.T., Vishnevsky A.S. Can primary endometrial carcinoma Stage I be cured without surgery and radiation therapy? // Gynecol. Oncol. – 1985. – Vol. 20. – P. 139.
5. Bonte J., Decoster J.M., Ide P., Billiet G. Hormoneprophylaxis and hormone therapy in the treatment of endometrial adenocarcinoma by means of medroxyprogesterone acetate // Gynecol. Oncol. – 1978. – Vol. 6. – P. 60-75.
6. Bonte J. Medroxyprogesterone in the management of primary and recurrent or metastatic uterine adenocarcinoma // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 1972. – Vol. 19 (Suppl.). – 21 p.
7. Burke T.W., Stringer C.A., Morris M. et al. Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide // Gynecol. Oncol. – 1991. – Vol. 40. – P. 264-267.
8. Carlson J.A., Allegra J.C., Day T.G.I., Wittliff J.L. Tamoxifen and endometrial carcinoma: alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 149. – 149 p.
9. Chapman J.A., Berman M.L., Gilotte D.L. et al. Estrogen replacement therapy in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // Amer. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 175. – P. 1195-1200.
10. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer // J. Gynecol. Cancer. – 1998. – Vol. 8– P. 387-391.
11. Covens A., Thomas G., Shaw P. et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 64. – P. 126-129.

12. Quinn MA, Campbell JJ, Murray R, Pepperell RJ. Tamoxifen and amnoglutethimide in the management of patients with advanced endometrial carcinoma not responsive to medroxyprogesterone // Austr. NZJ. Obstet. Gynaecol. – 1981. – Vol. 21. – P. 226-229.
13. Creasman W.T., Henderson D., Hinsbaw W., Clarke-Pearson D.L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 67. – P. 326-330.
14. Creasman W.T., McCarty K.S.Sr., Barton T.S. et al. Clinical correlates of estrogen- and progesterone-binding proteins in human endometrial adenocarcinoma // Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 55. – 363 p.
15. Creasman W.T., Soper J.T., McCarty K.S. Jr. et al. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 151. – 922 p.
16. De Palo G., Mangioni C., Periti P. et al. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormone therapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multi-centre study // Europ. Cancer. – 1993. – Vol. 29A. – P. 1133-1140.
17. De Palo G., Spatti G.B., Bandieramonte G., Luciani L. Pilot study with adjuvant hormone therapy in FIGO stage I endometrial carcinoma with myometrial invasion // Tumori. – 1983. – Vol. 69. – P. 65-67.
18. Edmonson J.H., Krook J.E., Hilton J.F. et al. Ineffectiveness of tamoxifen in advanced endometrial carcinoma after failure of progestin treatment // Cancer. Treat. Rep. – 1986. – Vol. 70. – 1019 p.
19. Emons G., Schroder B., Ortmann O. et al. High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77. – 1458 p.
20. Emons G., Heyl W. Hormonal treatment of endometrial cancer // Cancer. Res. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 126. – P. 619-623.
21. Fiorica J., Brunette V., Hanjani P. et al. A phase II study (GOG 153) of recurrent and advanced endometrial carcinoma treated with alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen citrate // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 19. – 379 p. (Abstr. 1499).
22. Flemming G., Brunetto V., Bently R. et al. Randomized trial of doxorubicin plus cisplatin versus doxorubicin plus paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: a report on Gynecologic Oncology Group Protocol 163 // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 12. – 261 p.
23. Gallagher C.J., Oram D.H., Jeyarajah A.R. et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRH) treatment for recurrent progestagen-resistant endometrial cancer // Brit. J. Cancer. – 1996. – Vol. 74. – P. 16-61.
24. Geisler H.E. The use of megestrol acetate in the treatment of advanced malignant lesions of the endometrium // Gynecol. Oncol. – 1973. – Vol. 1. – 340 p.
25. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Sbalmon B. et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102(4). – P. 718-725.
26. Jobo T., Imai M., Kenmochi M., Kurato H. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol. 21(2). – P. 119-122.
27. Johannessen D.C., Lonning P.E. Aromatase inhibitors in malignant diseases of aging // Drugs. Aging. – 1992. – Vol. 2. – P. 530-545.
28. Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome // Cancer. Lett. – 2001. Jun 10. – Vol. 167(1). – P. 39-48.
29. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast, and ovarian carcinoma // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 1984. – Vol. 63. – P. 441-445.
30. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium // N. Engl. J. Med. – 1961 – Vol. 264. – 216 p.
31. Kim Y.B., Holschneider C.H., Ghosh K. et al. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women // Cancer. – 1997. – Jan 15. – Vol. 79(2). – P. 320-326.
32. Kline R.C., Freedman R.S., Jones L.A., Atkinson E.N. Treatment of recurrent or metastatic poorly differentiated adenocarcinoma of the endometrium with tamoxifen and medroxyprogesterone acetate // Cancer. Treat. Rep. – 1987. – Vol. 71. – P. 327-328.
33. Lee R.B., Burke T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 1990. – Vol. 36. – P. 189-191.
34. Lentz S.A., Brady M.F., Major F.J. et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 357.
35. Lentz S.S. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy // Semin. Oncol. – 1994. – Vol. 21. – P. 100-106.
36. Lewis G.C.Jr., Slack N.H., Mortel R., Bross I.D. Adjuvant progestogen therapy in primary definitive treatment of endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 1974. – Vol. 2. – P. 368-376.
37. Lhomme C., Vennin P., Callet N. et al. Amulticenter phase II study with triptorelin (sustained release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 75. – P. 187-193.

38. Macdonald R.R., Thorogood J., Mason M.K. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 1988. – Vol. 95. – P. 166-174.
39. Malkasian G.D.Jr., Decker D.G. Adjuvant progesterone therapy for stage I endometrial carcinoma // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1978. – Vol. 16. – P. 48-49.
40. Markman M., Kennedy A., Webster K. et al. Leuprolide in the treatment of endometrial cancer [Letter] // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 66. – 542 p.
41. Martin-Hirsch P.L., Jarvis G., Kitchener H., Lilford R. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 2. – Oxford: Update Software, 2001.
42. McDonnell D.P., Clemm D.L., Hermann T. et al. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens // Med. Endocrinol. – 1995. – Vol. 9. – 659 p.
43. Mitsushita J., Toki T., Kato K., Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate // Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol. 79(1). – P. 129-132.
44. Moore T.D., Phillips P.H., Nerenstone S.R., Cheson B.D. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 9. – 1071 p.
45. Muss H. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer // Sem. Oncol. – 1994. – Vol. 21. – P. 107-113.
46. Ogawa S., Koike T., Shibahara et al. Assisted reproductive technologies in conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. A case report // Gynecol. Obstet. Invest. – 2001. – Vol. 51(3). – P. 214-216.
47. Pandya K.J., Yeap B.Y., Davis T.E. Phase II study of megestrol and medroxyprogesterone acetate+tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Abstract // Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. – 1989. – Vol. 30. – 1037 p.
48. Pinto A.B., Gopal M., Herzog T.J. et al. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76(4). – P. 826-829.
49. Piver M.S., Barlow J.J., Lurain J.R., Blumenson L.E. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma // Cancer. – 1980. – Vol. 45. – P. 268-272.
50. Podratz K.G., O'Brien P.C., Malkasian G.D.Jr. et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma // Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 66. – P. 106-110.
51. Quinn M.A., Campbell J.J. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma // Gynecol. Oncol. – 1989. – Vol. 32. – P. 1-3.
52. Reifenshtein E.C.Jr. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate [Review] // Gynecol. Oncol. – 1974. – Vol. 2. – 377 p.
53. Rose P.G., Brunette V.L., VanLe L. et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 78. – P. 212-216.
54. Sall S., DiSaia P., Morrow C.P. et al. A comparison of medroxyprogesterone serum concentrations by the oral or intramuscular route in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 135. – 647 p.
55. Slavik M., Petty W.M., Blessing J.A. et al. Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study // Cancer. Treat. Rep. – 1984. – Vol. 68. – 809 p.
56. Suriano K.A., McHale M., McLaren C.E. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 97. – P. 555-560.
57. Thigpen T., Grady M.F., Homesley H.D. et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 15. – P. 364-367.
58. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose – response study by the Gynecologic Oncology Group // Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 1736-1744.
59. Thigpen J.T., Morrow C.P. Adjuvant chemotherapy in high-risk endometrial carcinoma // Endometrial cancers / Bolla M., Racinet C., Vriusos S et al. – Basel: Karger, 1986. – Vol. 161. – P. 309-312.
60. Thigpen T., Blessing J., Hatch K. et al. A randomized trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) 200 mg versus 1000 mg daily in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. [Abstract] // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 10. – 185 p.
61. Thigpen T., Blessing J., Homesley H. et al. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 12. – 261 p. (abstr.).
62. Thigpen T.J., Blessing J.A., Homesley H. et al. Phase III trial of doxorubicin±cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 14. – 282 p.
63. Vergote I., Kjorstad K., Abeler V., Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer // Cancer. – 1989. – Vol. 64. – P. 1011-1016.

64. *Visbnevsky A.S., Tsyrlina E.V., Sofroniy D.F. et al.* Criteria of endometrial carcinoma sensitivity to hormone therapy: pathogenetic type of the disease and the tumor reaction to tamoxifen // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 14. – 139 p.

65. *Von Minckwitz G., Loibl S., Brunnet K.* Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer- a multicentre, open, controlled, prospectively randomized trial // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Nov. – Vol. 38(17). – P. 2265-2267.

Поступила в редакцию 12.02.2004 г.