

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

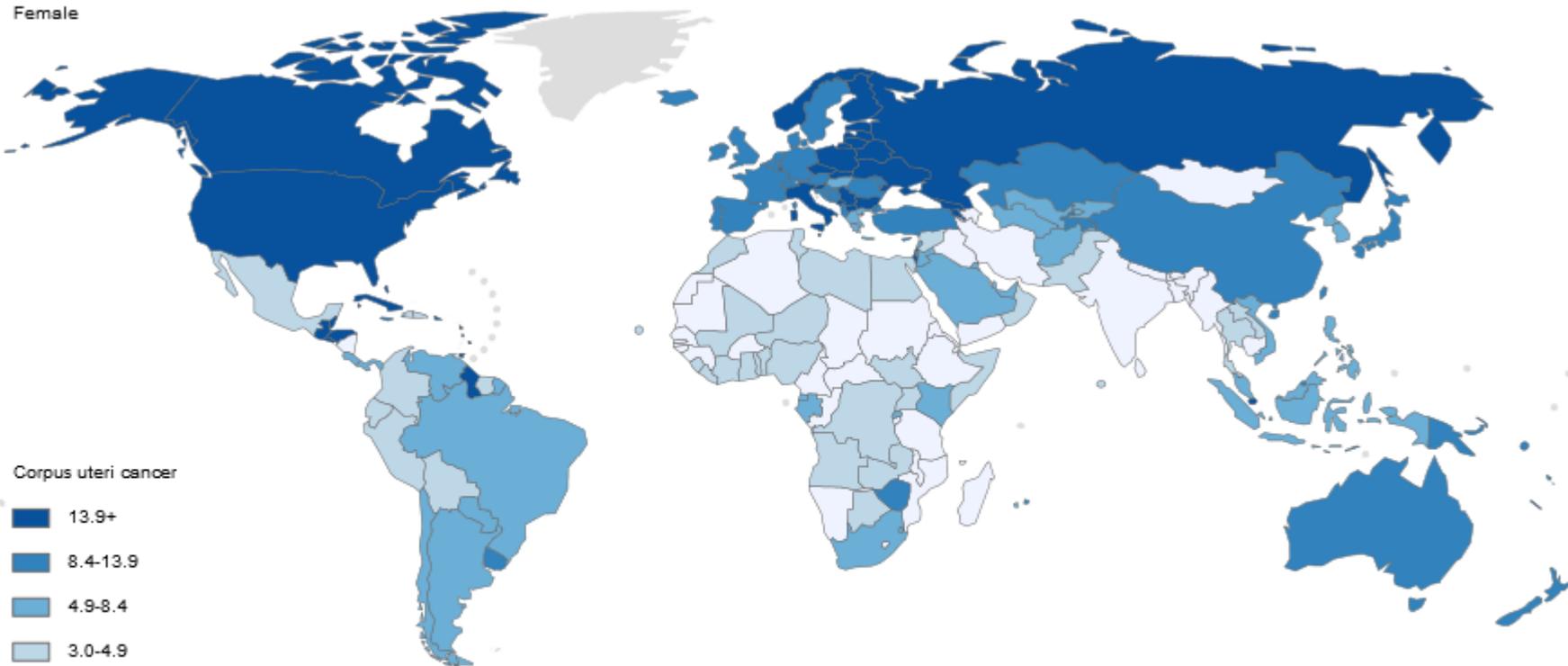
Проф. Артамонова Е.В.

Заболеваемость раком тела матки

(стандартизованный мировой показатель,
все возрасты, на 100 000 женщин)

Incidence ASR

Female



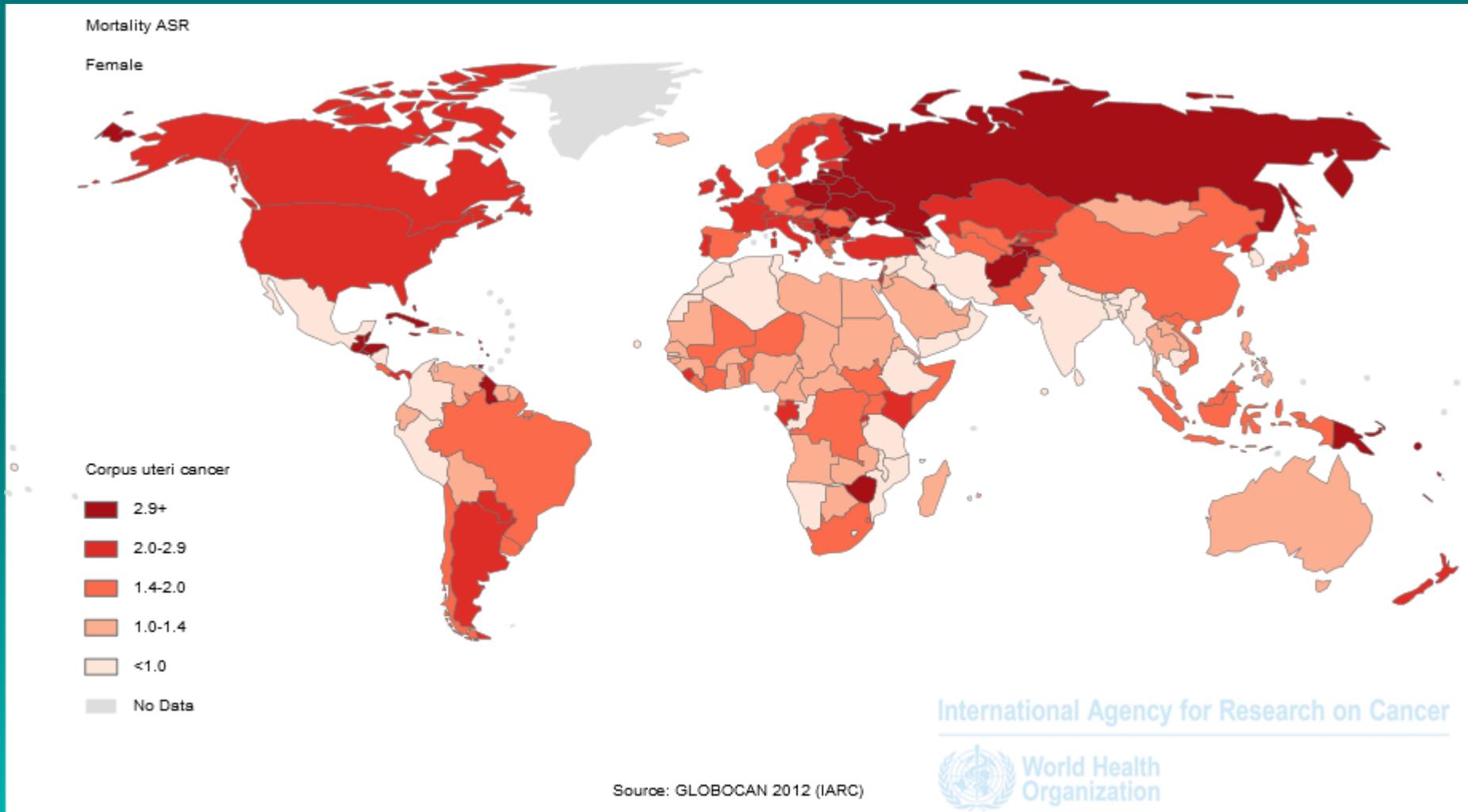
International Agency for Research on Cancer



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Смертность от рака тела матки

(стандартизованный мировой показатель,
все возрасты , на 100 000 женщин)

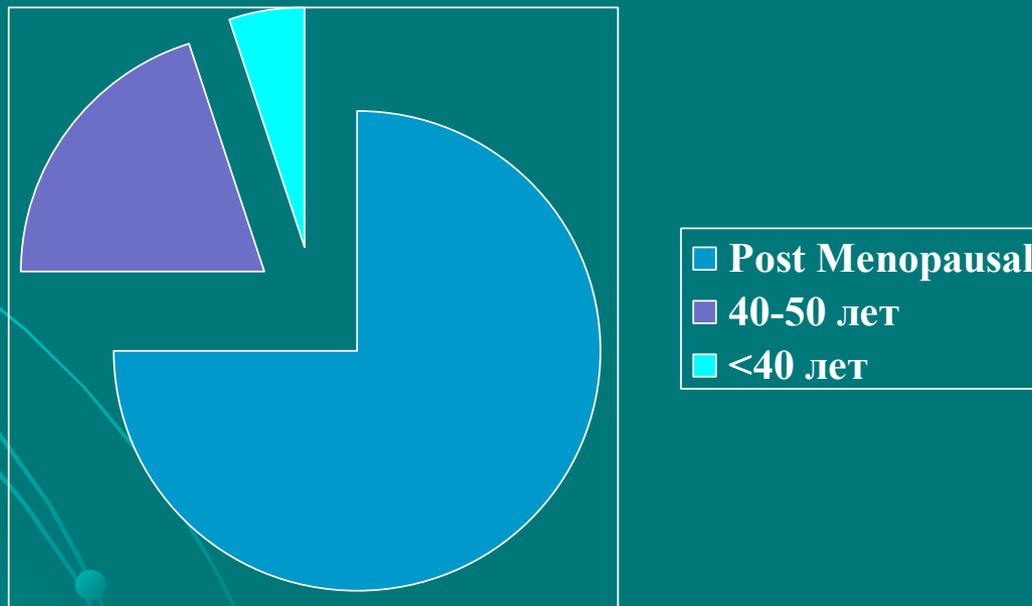


Эпидемиология

- Самая частая опухоль женских половых органов в развитых странах
- 2-я по частоте опухоль в развивающихся странах (после рака шейки матки)
- Заболеваемость в развитых странах почти в 10 раз выше, чем в развивающихся

Рак тела матки: статистика

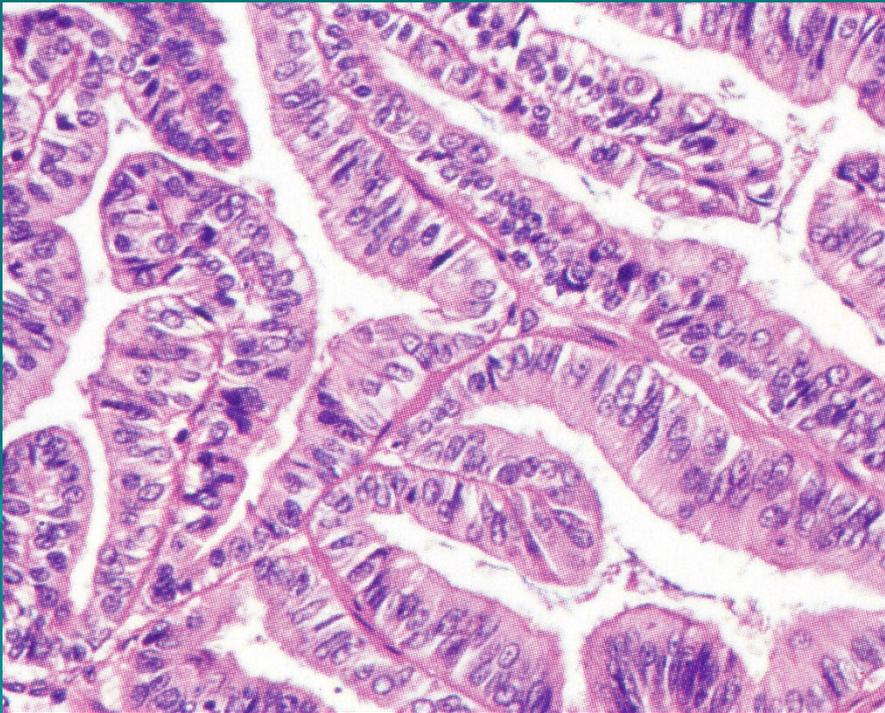
- Медиана возраста 61
- 25% диагностируется до наступления менопаузы
- 5% диагностируется до 40 лет



Аденокарциномы эндометрия

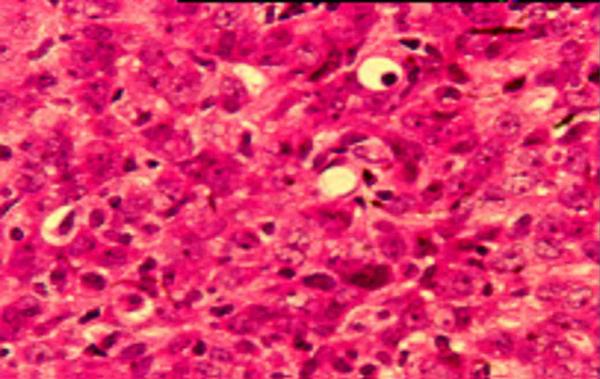
	Тип I	Тип II
Гистология	Эндометриоидная	Серозная, светлоклеточная
Механизм	Эстроген-зависимый	Эстроген-независимый
Менопауза	Поздняя	Ранняя (40-50)
Степень злокачественности	Низкая	Высокая
Предшествующие изменения	Гиперплазия	Атрофия
Генетические нарушения	Инактивация PTEN MSI Мутации K-RAS Альтерации β -катенина	Мутации p53 Инактивация p16 Гиперэкспрессия HER-2/neu

Патоморфология



- **Аденокарцинома (80% больных)**
 - аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией (25% случаев)
- **Муцинозный рак (5% больных)**

(F. Tavassoli, P. Devilee. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARCPress, 2003.)



Аденокарциномы эндометрия I типа: генетические нарушения

- ✓ Инактивация PTEN > 60%
- ✓ Мутации PIK3CA > 30%
- ✓ MSI 20-45%
- ✓ Мутации K-RAS 10-30%
- ✓ Альтерации β-катенина
(ядерная аккумуляция) 18-47%

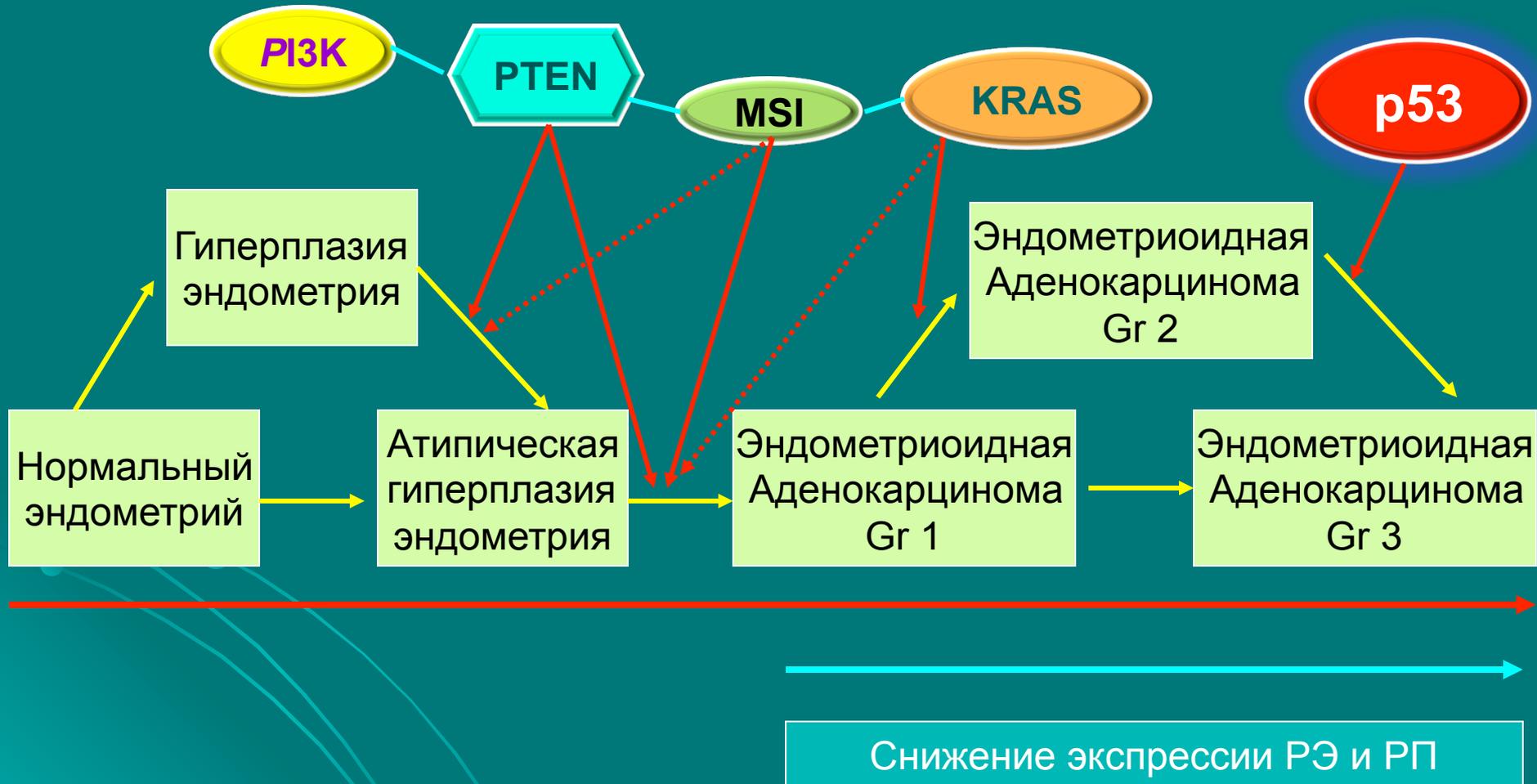
Инактивация компонентов системы репарации ДНК приводит к MSI

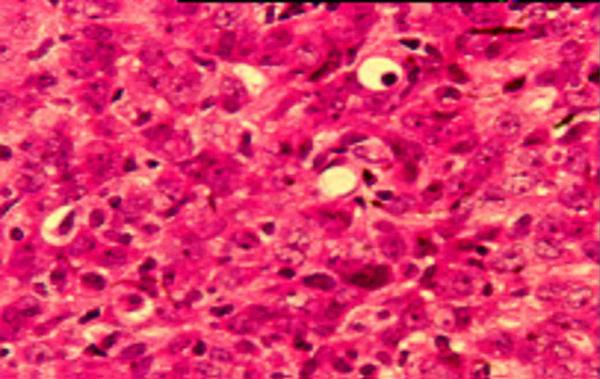
- Одно из наиболее частых генетических нарушений – инактивация компонентов системы репарации ДНК – приводит к микросателлитной нестабильности (MSI)
- MSI выявляется в 20% случаев спорадической эндометриоидной аденокарциномы эндометрия.
- Существует прямая взаимосвязь между PTEN и MSI

	MSI	
	есть	нет
Мутации PTEN %	60-80%	25-35%

- Мутации PTEN, K-ras и MSI часто сочетаются друг с другом

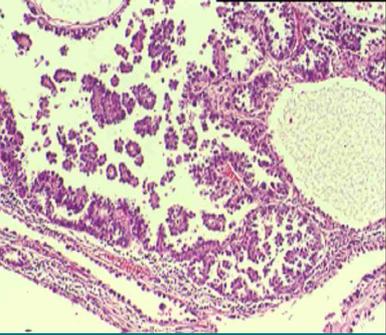
Предполагаемая модель канцерогенеза: опухоли I типа (потенциальные мишени)



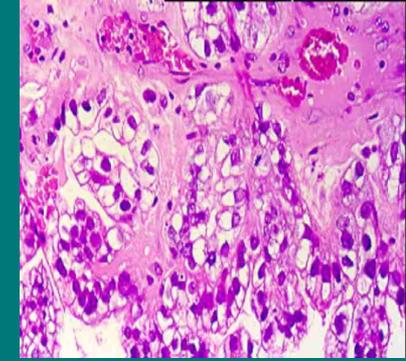


Аденокарциномы эндометрия I типа: генетические нарушения – мишени таргетной терапии

- ✓ **Инактивация PTEN** > 60%
- ✓ **Мутации PIK3CA** > 30% - ингибитор PIK3CA
- ✓ **MSI** 20-45% - иммунотерапия
- ✓ **Мутации K-RAS** 10-30%
- ✓ **Альтерации β-катенина
(ядерная аккумуляция)** 18-47%



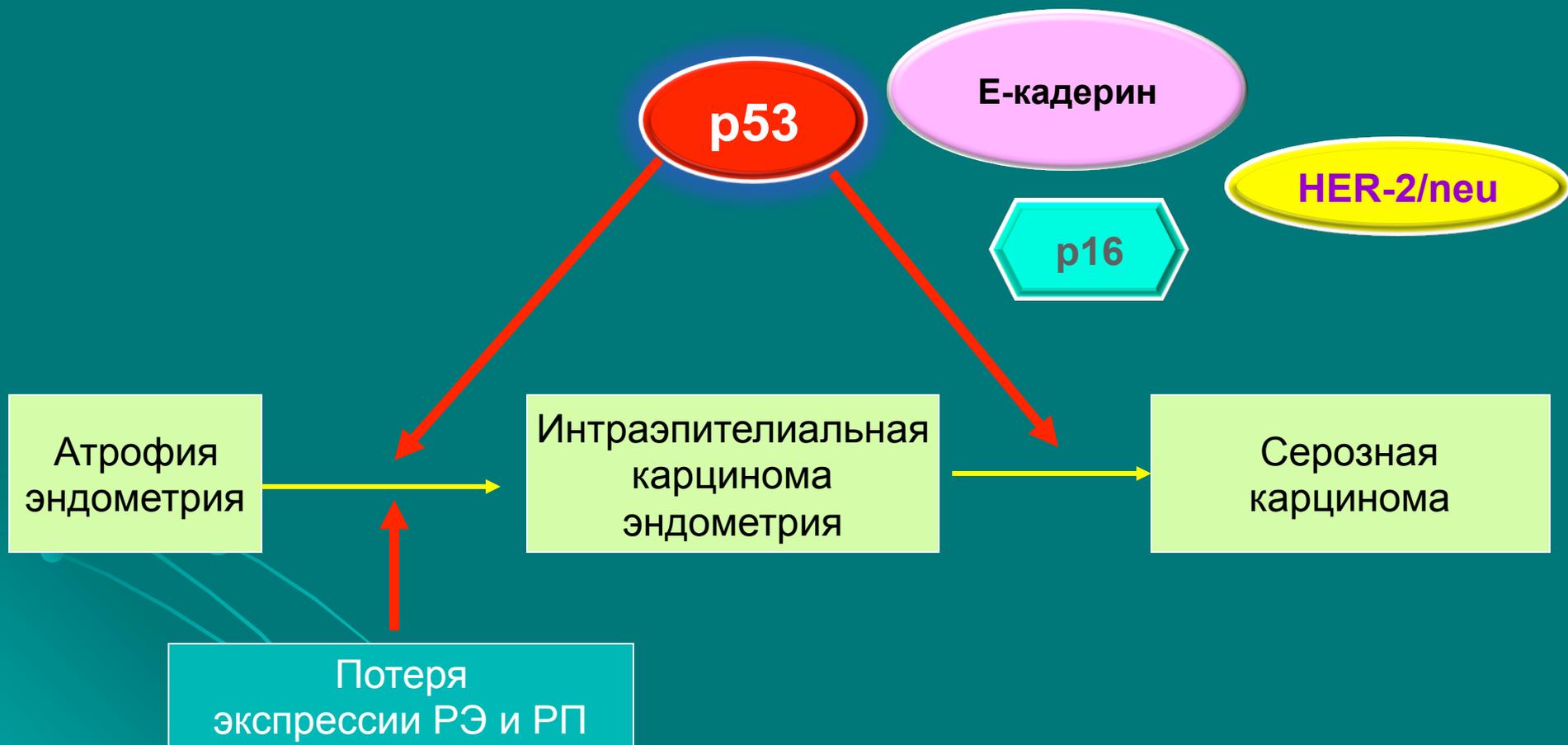
Аденокарциномы эндометрия II типа: генетические нарушения

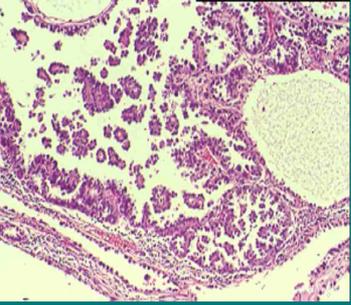


- ✓ Мутации p53 >90%
 - ✓ Инактивация p16
 - ✓ Гиперэкспрессия HER-2/neu
- } включение антиапоптотических механизмов
- ✓ Снижение экспрессии E-кадгерина – 87%
(трансмембранный протеин)
 - нарушение межклеточных взаимодействий
 - утрата адгезионных свойств

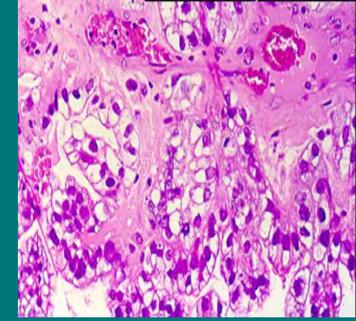
**E-кадгерин-негативные опухоли
ассоциированы с плохим прогнозом**

Предполагаемая модель канцерогенеза: опухоли II типа (потенциальные мишени)





Аденокарциномы эндометрия II типа: генетические нарушения – мишени для таргетной терапии



- ✓ Мутации p53 >90%
- ✓ Инактивация p16
- ✓ Гиперэкспрессия HER-2/neu Анти-HER2 терапия
- ✓ Снижение экспрессии E-кадгерина – 87%
(трансмембранный протеин)
 - нарушение межклеточных взаимодействий
 - утрата адгезионных свойств

Клиническая роль молекулярной характеристики рака эндометрия

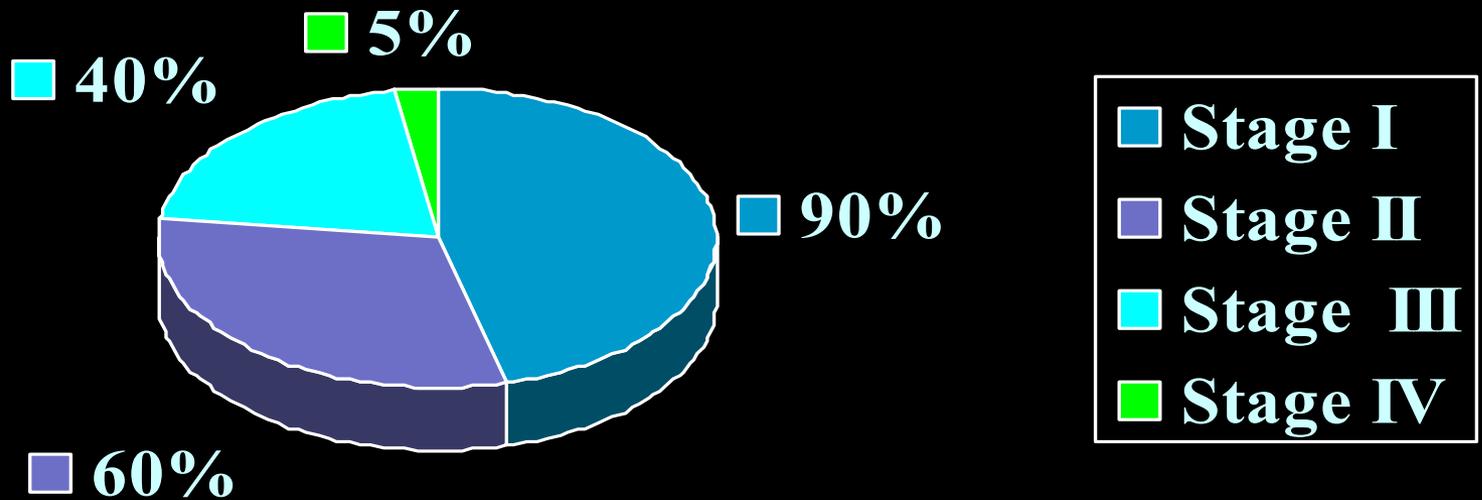
- Сегодня:
 - определение экспрессии РЭ и РП (гормонотерапия)
 - определение микросателлитной нестабильности (синдром Линча), иммунотерапия
 - Определение гиперэкспрессии HER2 (анти-HER2 терапия)
- Завтра:
 - индивидуализация прогноза (риск рецидива)
 - маркеры-предикторы для таргетной терапии

Рак эндометрия

- 15% - IV стадия
 - 30% больных с локо-регионарным распространением – прогрессирование
- 

Рак тела матки

5-летняя выживаемость



Показания к адъювантной терапии при РТМ ранних стадий

Риск	Подгруппы	ЛА	NO	NX
Низкий	Эндометриоидный РТМ, IA ст., G1-2, нет эмболов	Нет	Нет	
Промежуточный	Эндометриоидный РТМ, IB ст., G1-2, нет эмболов	±	ВЛТ / Наблюдение, особенно <60 лет	
Промежуточный—высокий	Эндометриоидный РТМ Стадия IA, G3 Стадия IA и IB, G1-2, эмболы	±	ВЛТ / Наблюдение	ДОМТ при эмболах, ВЛТ при G3
Высокий	Эндометриоидный РТМ, IB ст., G3	+	ДОМТ / ВЛТ	ДОМТ / XТ / ДОМТ + XТ
	Эндометриоидный РТМ, II ст. G1-2, нет эмболов	+	ВЛТ	ДОМТ (+ВЛТ?)
	Эндометриоидный РТМ, II ст. G3 или эмболы	+	ДОМТ (+ВЛТ?)	ДОМТ + XТ

Терапевтические опции для больных с прогрессированием после первичного лечения остаются ограниченными, особенно с учетом увеличивающегося использования активных химиопрепаратов в адъювантных режимах.

- Первая линия, активные препараты:
 - Доксорубицин
 - Цисплатин (карбоплатин)
 - Паклитаксел

Рандомизированные исследования GOG: III фаза, 1-я линия х/т

Dxr 60 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² q 3 w. vs
Dxr 50 мг/м² + паклитаксел 150 мг/м² (+ филграстим) q 3 w.

	DXR+цисплатин n=157	DXR+паклитаксел n=160	p
ОЭ	40%	43%	>0.05
мВБП, мес.	7,2 мес.	6,0 мес.	>0.05
МОВ, мес.	12,6 мес.	13,6 мес.	>0.05
Гематол. токсичность 3-4 ст.	54%	50%	>0.05

Клинические исходы были одинаковыми

Рандомизированные исследования GOG: III фаза, 1-я линия х/т

AP: Dxr 50 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² q 3 w. vs

**TAP: Dxr 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² d1 + паклитаксел 160 мг/м² d2
(+ филграстим) q 3 w.**

N=263	AP n=129	TAP n=134	p
ОЭ	34%	57%	<0.01
мВБП, мес.	5,3 мес.	8,3 мес.	<0.01
МОВ, мес.	12,3 мес.	15,3 мес.	0.037
Фебрильная нейтропения	2%	3%	>0.05
Полинейропатия 3 ст.	1%	12%	<0.05

Преимущества триплета, но высокая токсичность

НЕОАНГИОГЕНЕЗ – ВАЖНЕЙШЕЕ СВОЙСТВО ОПУХОЛИ

Небольшая опухоль (1–2mm)

- Аvascularна
- Неактивна

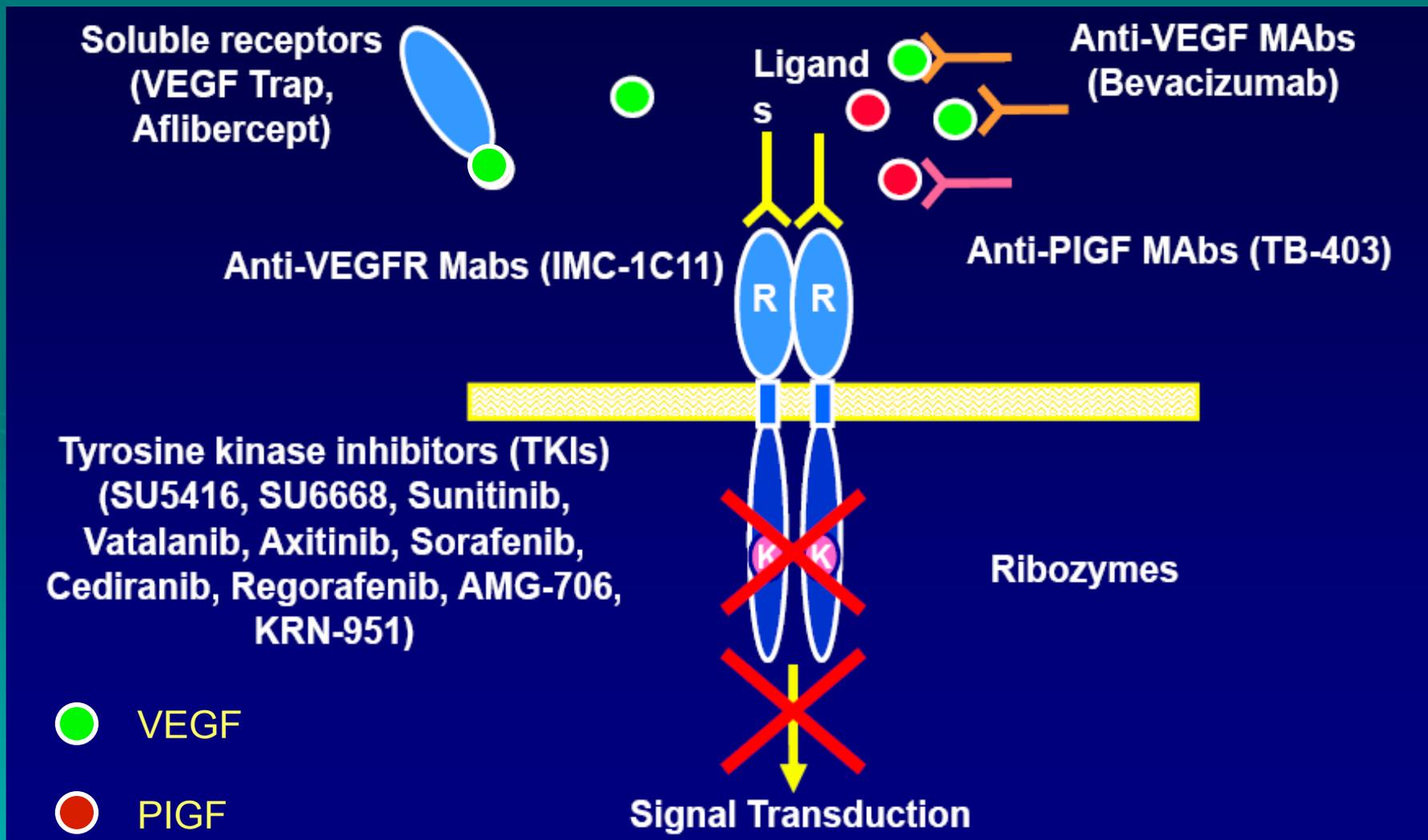
Опухоль большого размера

- Вascularизирована
- Имеет метастатический потенциал

Ангиогенное переключение
результат гиперэкспрессии VEGF



Стратегии антиангиогенной терапии



Бевацизумаб во 2-3 линии терапии рака эндометрия (II фаза)



После 1 линии – 63,5%, после 2-х линий – 36,5%
Допускалась радиотерапия (55,8%)

N=52	Бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед.
ОЭ	13,5%
ПР	1/52
ЧР	6/52
	Медиана 6 мес.
6 мес. без прогрессии	40,4%
Медиана ВБП, мес.	4,2
Медиана ОВ, мес	10,5

SYSTEMIC THERAPY FOR RECURRENT, METASTATIC, OR HIGH-RISK DISEASE
(Strongly encourage participation in clinical trials)

<p>Chemotherapy Regimens^{a,b}</p> <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/paclitaxel¹ • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for HER2-positive uterine serous carcinoma)^{2,f} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/docetaxel^d • Cisplatin/doxorubicin³ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{3,c} • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{4,e} • Ifosfamide/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)⁵ • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma) • Everolimus/letrozole (for endometrioid histology) <p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^h (for MSI-H/dMMR tumors) 	<p>Adjuvant Treatment When Used for Uterine-Confined Disease</p> <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/paclitaxel <p>Hormone Therapy^j</p> <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medroxyprogesterone acetate/tamoxifen (alternating) • Megestrol acetate/tamoxifen (alternating) • Progestational agents <ul style="list-style-type: none"> ▶ Medroxyprogesterone acetate ▶ Megestrol acetate ▶ Levonorgestrel intrauterine device (IUD) (for select fertility-sparing cases) • Aromatase inhibitors • Tamoxifen • Fulvestrant
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^aCisplatin, carboplatin, liposomal doxorubicin, paclitaxel, and docetaxel may cause drug reactions. (See [NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions \[OV-C\]](#))

^bChemotherapy regimens can be used for all carcinoma histologies. Carcinosarcomas are now considered and treated as high-grade carcinomas. However, ifosfamide-based regimens were previously used for carcinosarcomas.

^cThe cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.

^dDocetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.

^eFor advanced and recurrent disease only.

^fOnly for advanced (stage III/IV) and recurrent uterine serous carcinomas that are HER2-positive.

^gAlbumin-bound paclitaxel is a reasonable substitute for patients with a hypersensitivity to paclitaxel if the skin testing to paclitaxel is negative. If the patient has a positive skin test to paclitaxel then the patient requires desensitization to paclitaxel. Albumin-bound paclitaxel is not a reasonable substitute for paclitaxel if the patient's skin test is positive.

^hFor recurrent endometrial cancer, NCCN recommends MSI-H or dMMR testing if not previously done. Pembrolizumab is indicated for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior cytotoxic chemotherapy.

ⁱBevacizumab may be considered for use in patients who have progressed on prior cytotoxic chemotherapy.

^jHormonal therapy is typically used for lower-grade endometrioid histologies, preferably in patients with small tumor volume or an indolent growth pace.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

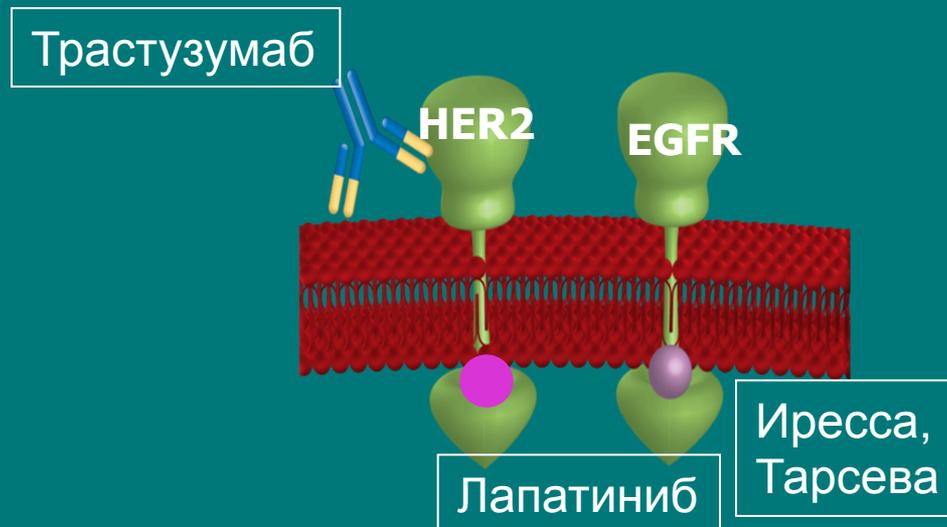
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[References](#)



НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Блокада рецепторов семейства EGFR (HER)



Гиперэкспрессия или амплификация HER-2/neu характерна для опухолей II типа
Частота амплификация HER-2/neu при раке эндометрия:

- Светлоклеточном – 38%
- Серозном – 28%
- Эндометриоидном – 7%

Режимы ХТ рака эндометрия

1. доксорубицин 50–60 мг/м² в 1–й день и цисплатин 50–75 мг/м² в 1–й день каждые 3 нед.;
2. паклитаксел 175 мг/м² в 1–й день и карбоплатин AUC 5–6 в 1–й день каждые 3 нед.;
3. паклитаксел 175 мг/м² в 1–й день и цисплатин 60–75 мг/м² в 1–й день каждые 3 нед.;
4. паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1–й день, карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1–й день каждые 3 нед. и **трастузумаб** 8 мг/кг 1–е введение, далее 6 мг/кг каждые 3 недели (**для больных с HER2–позитивным серозным раком эндометрия**);

Гормонотерапия

- Kelley R.M., Baker W.H. (1961)
 - первый опыт применения прогестагенов при диссеминированном раке тела матки
- Гормонотерапия может применяться при метастатическом раке эндометрия
- Адъювантная гормонотерапия неэффективна (Lewis G.C. et al, 1974; Kauppila A., 1984; DePalo G. et al, 1985; MacDonald R.R. et al, 1988; Vergote I. et al, 1989)

Гормонотерапия (ГТ) метастатического рака эндометрия

При прогрессировании высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы при малых объемах опухоли и индолентном течении возможна ГТ.

Применяют:

1. медроксипрогестерона ацетат 200–500 мг/сут. внутрь ежедневно;
2. мегестрола ацетат 160 мг/сут. внутрь ежедневно;
3. тамоксифен 20 мг внутрь 2 раза в сутки ежедневно;
4. летрозол 2,5 мг/сут. внутрь ежедневно;
5. анастрозол 1 мг/сут. внутрь ежедневно;
6. эксеместан 25 мг/сут. внутрь ежедневно.

Возможный алгоритм лечения распространенного рака эндометрия

Эндометриоидная
аденокарцинома Gr2-3 или
Опухоли II типа

Эндометриоидная
аденокарцинома Gr1

Доксорубицин +
Цисплатин

Паклитаксел +
Карбоплатин

Триплет для
отобранных
больных

Гормонотерапия

Паклитак-
сел

MSI-H
иммуноте-
рапия

Доксоруби-
цин

ХТ дублет

Терапия спасения (бевацизумаб?)
MSI-H (иммунотерапия)
Определение HER2- ХТ с трастузумабом (анти-HER2)
Участие в клинических исследованиях

Благодарю за внимание

