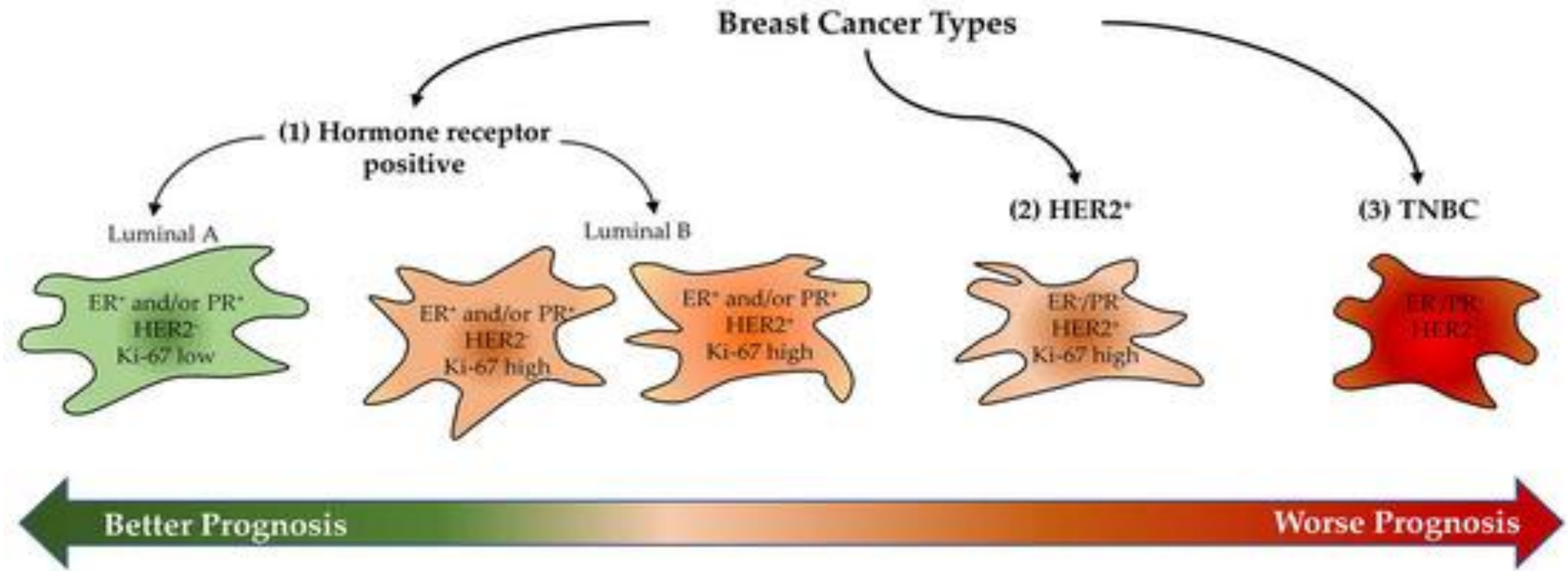
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

Лекарственное лечение рака молочной железы

Морозова Анастасия
605 группа

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ



Avagliano, A.; Ruocco, A. Mitochondrial Flexibility of Breast Cancers: A Growth Advantage and a Therapeutic Opportunity. *Cells* 2019, *8*, 401.

Лекарственное лечение РМЖ

Гормонотерапия

Химиотерапия

Таргетная терапия

Иммунотерапия

Виды ЛТ:

- Адъювантная – профилактическая, после локальных (хирургического и лучевого) методов лечения с целью предотвращения развития рецидива
- Неоадъювантная–перед операцией с целью уменьшения массы опухоли и выполнения органосохраняющей операции
- Паллиативная – направлена на продление жизни и улучшение её качества, на торможение роста и метастазирования опухоли

Люминальный А

ER	PR	HER2	Ki 67
+	Высокие>20 %	-	Низкий <20%

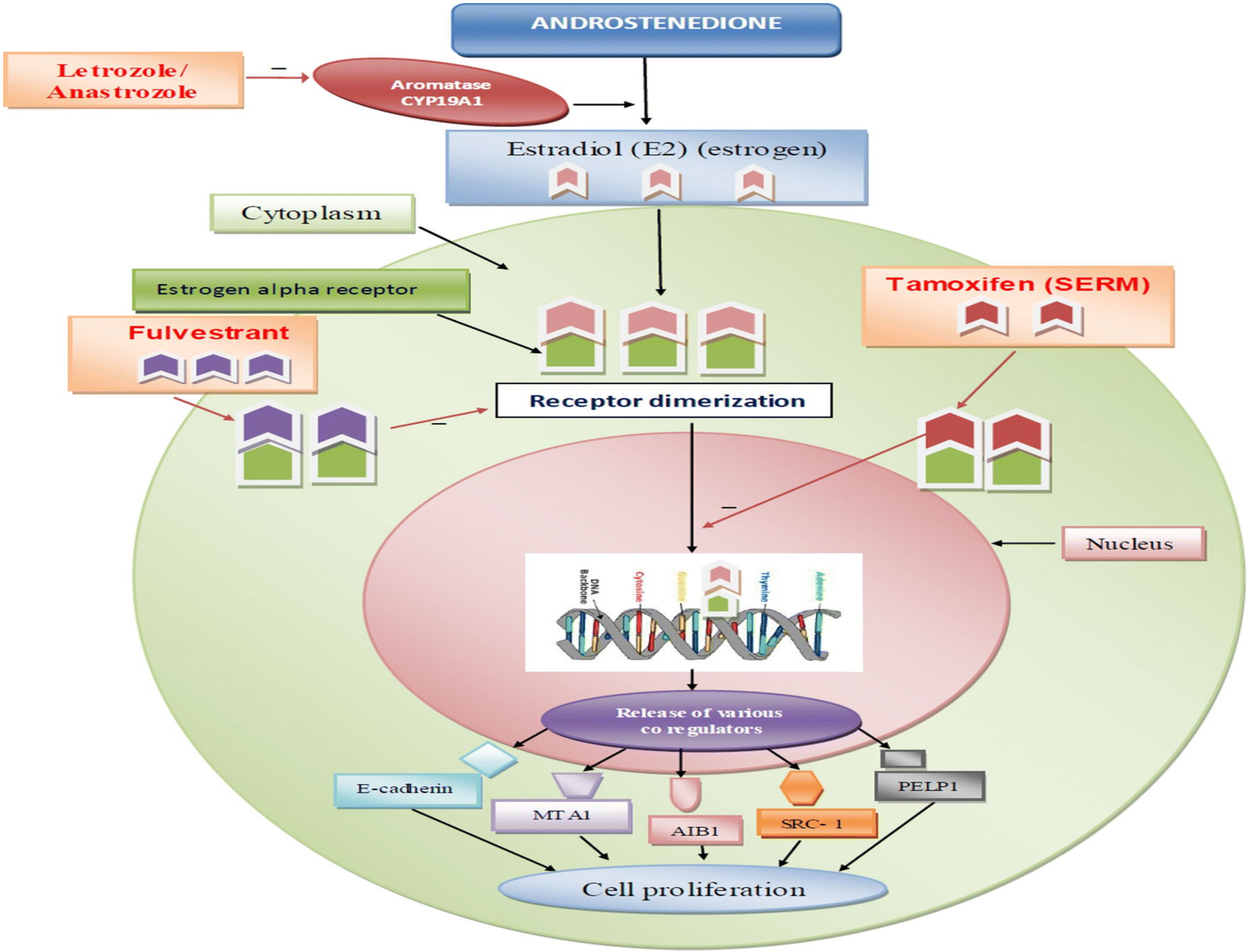
Только ***гормонотерапия.***

ХТ- поражение метастазами **≥4** регионарных лимфатических узлов, ≥Т3(более 5 см).

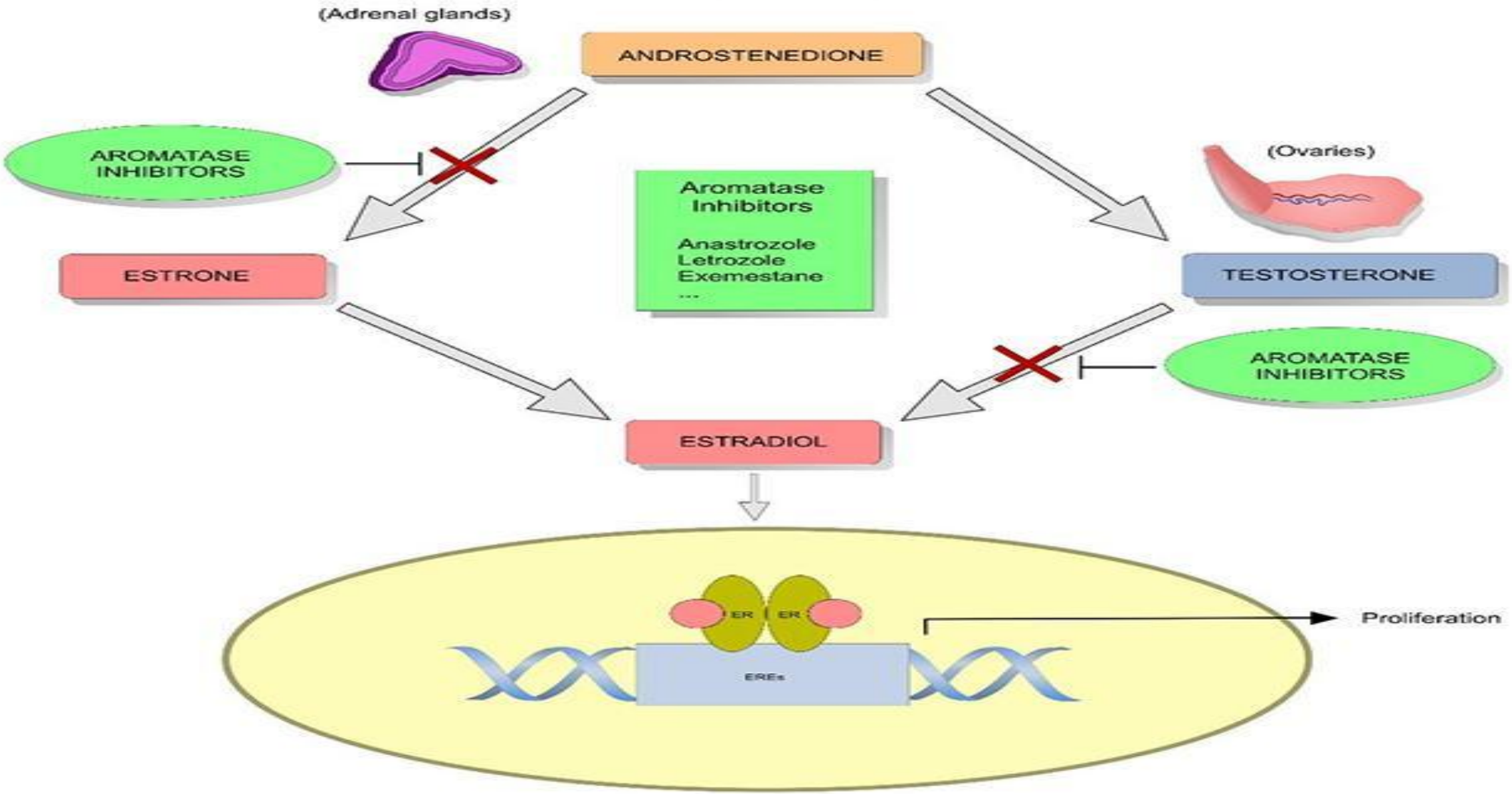
Cardoso et al, Ann Oncol, 2019

Гормональная терапия
Ингибиторы ароматазы
Блокаторы эстрогена

Блокаторы эстрогена



Ингибиторы ароматазы



Люминальный А

Пременопауза	Постменопауза
• Тамоксифен • Тамоксифен+ овариальная супрессия • Ингибиторы ароматазы+ овариальная супрессия (хирургическая, лучевая, аналоги ГнРГ)	• Тамоксифен • Ингибиторы ароматазы

Побочные эффекты

Тамоксифен

- Тромбозы
- Рак матки
- Гиперплазия эндометрия
- Алопеция
- Приливы
- Гиперкальциемия
- Тромбоцитопения

Ингибиторы ароматазы

- Остеопороз
- Артралгии
- Приливы
- ↑ холестерина
- ↑ АД
- Депрессия

Химиотерапия

Таксаны	Антрациклины	Алкилирующие агенты	Антиметаболиты
Доцетаксел Паклитаксел	Доксорубицин Эпирубицин	Циклофосфамид	Метотрексат 5-Фторурацил

- AC (доксорубцин+циклофосфамид) + паклитаксел
- TC (доцетаксел+циклофосфамид)
- CMF(циклофосфамид+метотрексат+ фторурацил)
- EC (эпирубицин+циклофосфамид)
- TAC (доцетаксел+доксорубицин+циклофосфамид)

Побочные эффекты

- Гематологическая токсичность (нейтропения, тромбоцитопения, анемия)
- Тошнота, рвота, диарея
- Алопеция
- Кардиотоксичность
- Астения
- Артралгия
- Периферическая нейропатия

Люминальный В

ER	PR	HER2	Ki 67
+	Низкие <20%	-	Высокий>30 %
+	Любые	+	Любой

ХТ + ГТ

ХТ + анти-HER2 терапия + ГТ

Неоадъювантная терапия (Люминальный B,HER2-)

- G3
- высокий Ki67

Таксаны

Антрациклины

AC (доксорубцин+циклофосфамид) + паклитаксел
TC (доцетаксел+циклофосфамид)

Cardoso. Ann Oncol. 2019;30:1194.

Адъювантная терапия (Люминальный В, HER2-)

T1a (≤0,5 см) N0

T1b-c (≤2 см) и N0

≥ T2 или ≥ N+

Гормонотерапия

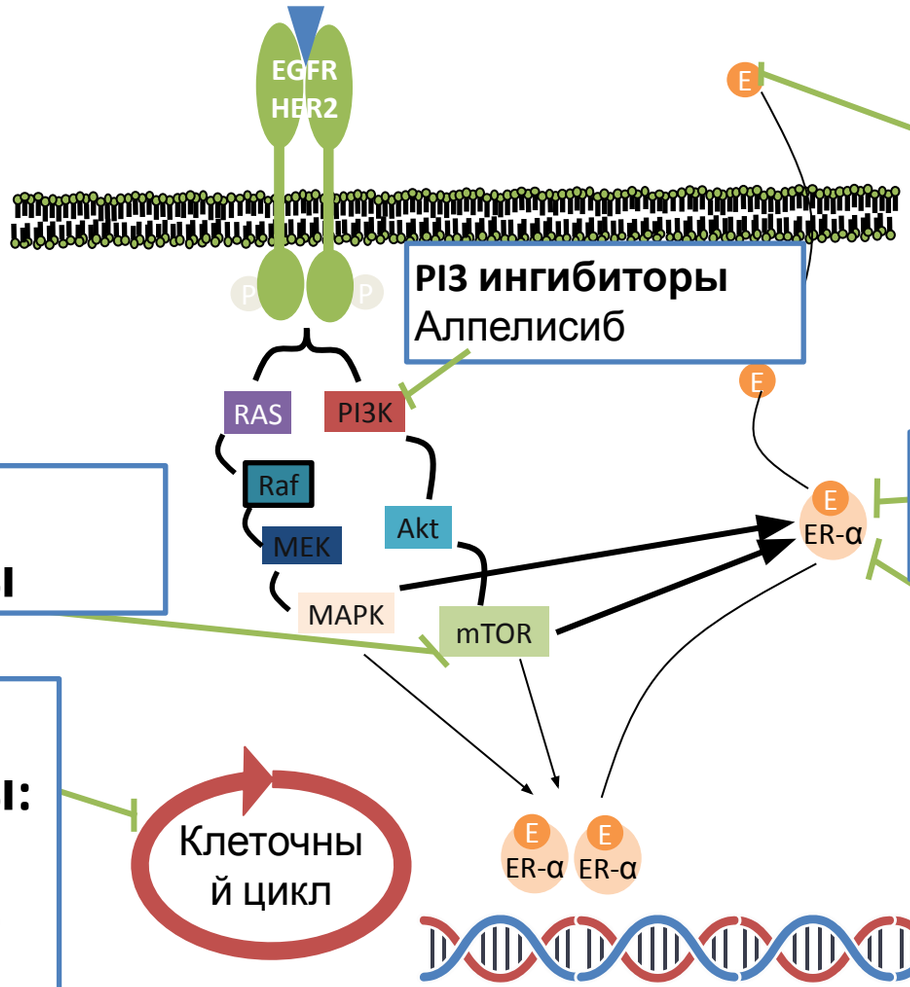
Оценка рисков и предпочтения пациента

ХТ+ гормонотерапия

Высокий риск:G3, низкий уровень РЭ, высокий Ki67

АС (доксорубцин+циклофосфамид)
ТС (доцетаксел+циклофосфамид)
CMF(циклофосфамид+метотрексат+фторурацил)

HR+ HER2- метастатический РМЖ



Ингибиторы ароматазы:
Анастразол
Летрозол
Эксеместан

PI3 ингибиторы
Алпелисиб

Антагонисты рецепторов эстрогенов:
Фулвестрант

mTOR ингибиторы
Эверолимус

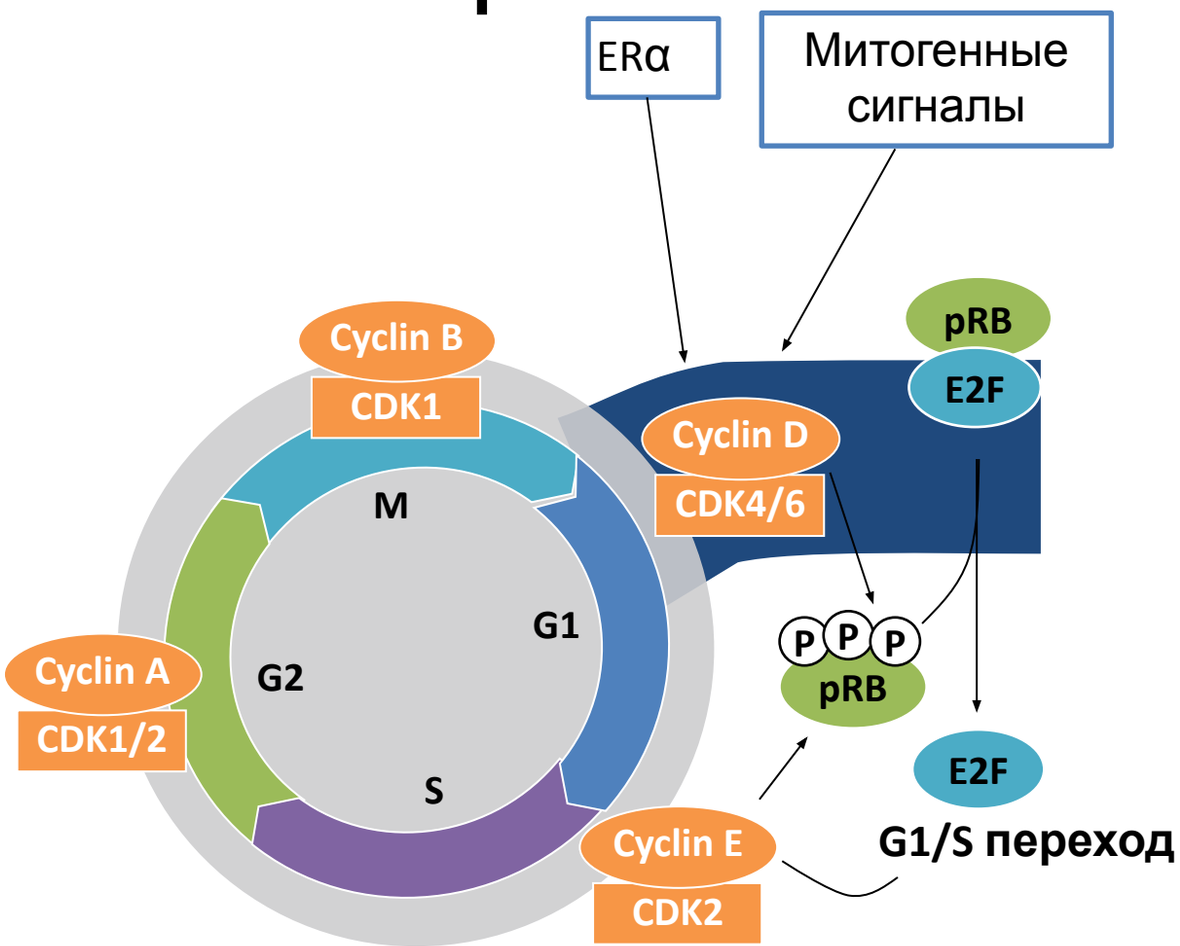
Селективные модуляторы рецепторов ER:
Тамокифен
Торемифен

CDK4/6 ингибиторы:
Паблоциклиб
Абемациклиб
Рибоциклиб

AlFakeeh. Curr Oncol. 2018;25:S18.

CDK4/6 ингибиторы

- Паблоциклиб
- Рибоциклиб
- Абемациклиб



Thangavel. Endoc Relat Cancer. 2011;18:333.

Побочные эффекты CDK4/6 ингибиторов

Диарея

Паблоциклиб

Рибоциклиб

Абемациклиб

Тромбоэмболии

Абемациклиб

Гепатотоксичность

Рибоциклиб

Абемациклиб

Удлинение QT

Рибоциклиб

Нейтропения

Паблоциклиб

Рибоциклиб

Абемациклиб

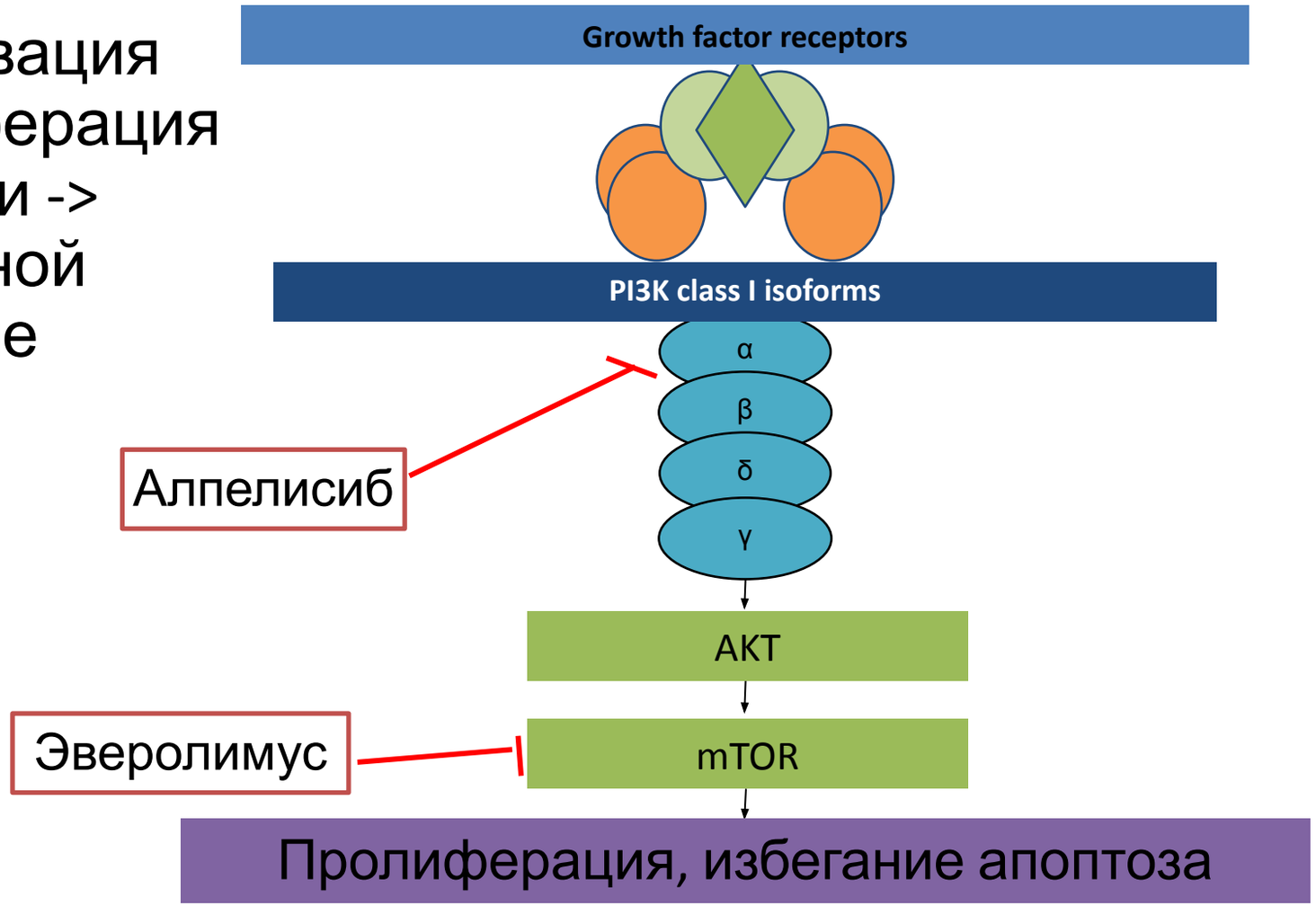
Пневмониты

Паблоциклиб

Рибоциклиб

Ингибиторы PI3K / AKT / mTOR сигнального пути

- **Мутация PI3K** -> сверхактивация сигнального пути -> пролиферация и выживание клеток опухоли -> резистентность к эндокринной терапии и прогрессирование заболевания



Побочные эффекты

Алпелисиб

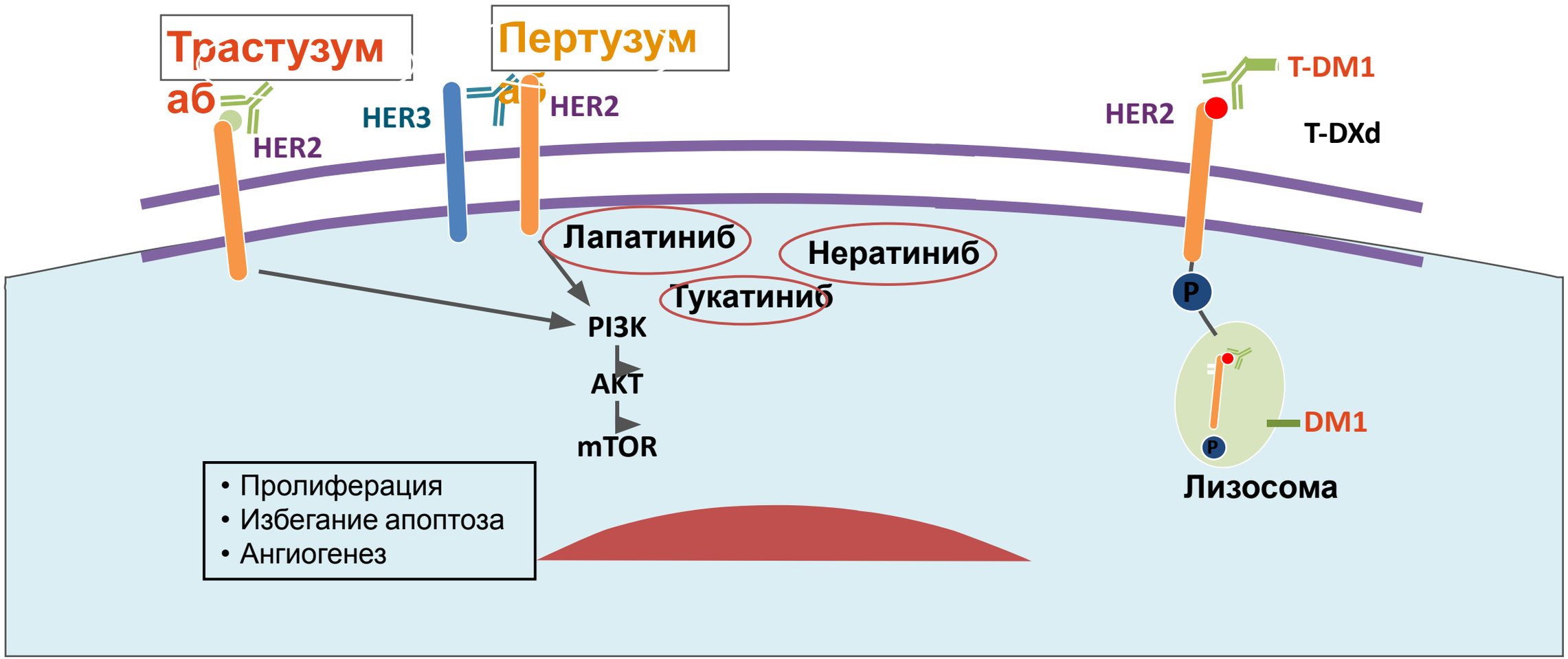
- Гипергликемия
- Кожная сыпь
- Диарея
- Тошнота
- Гиперчувствительность

Эверолимус

- Стоматит
- Анемия
- Гипергликемия
- Пульмонит
- Одышка

HER2+

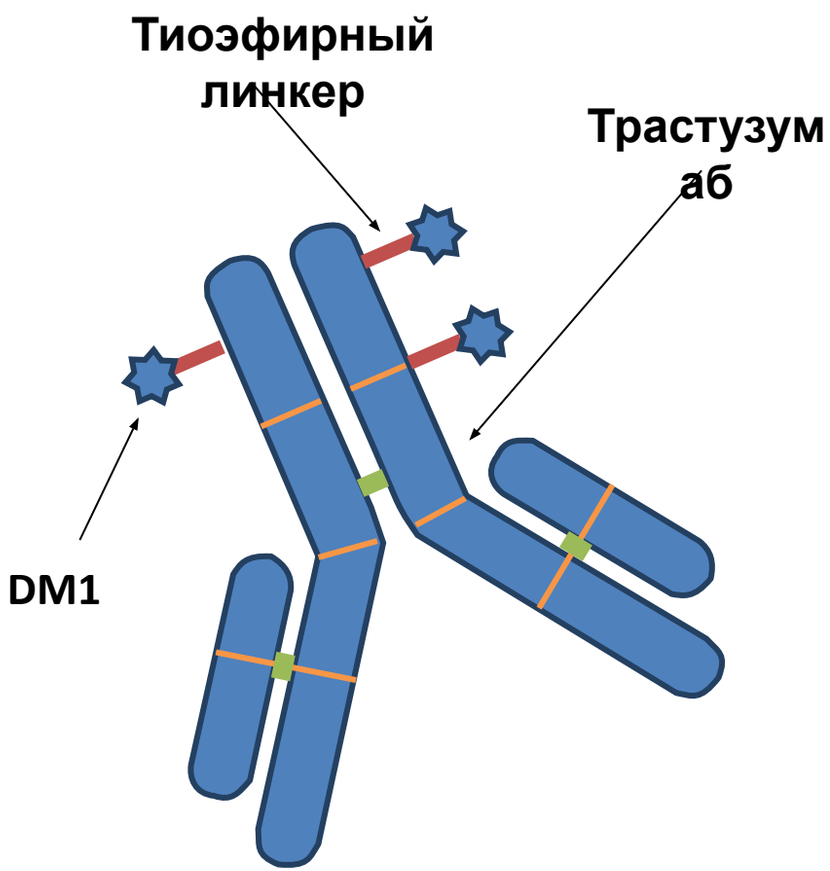
(Human epidermal growth factor receptor 2)



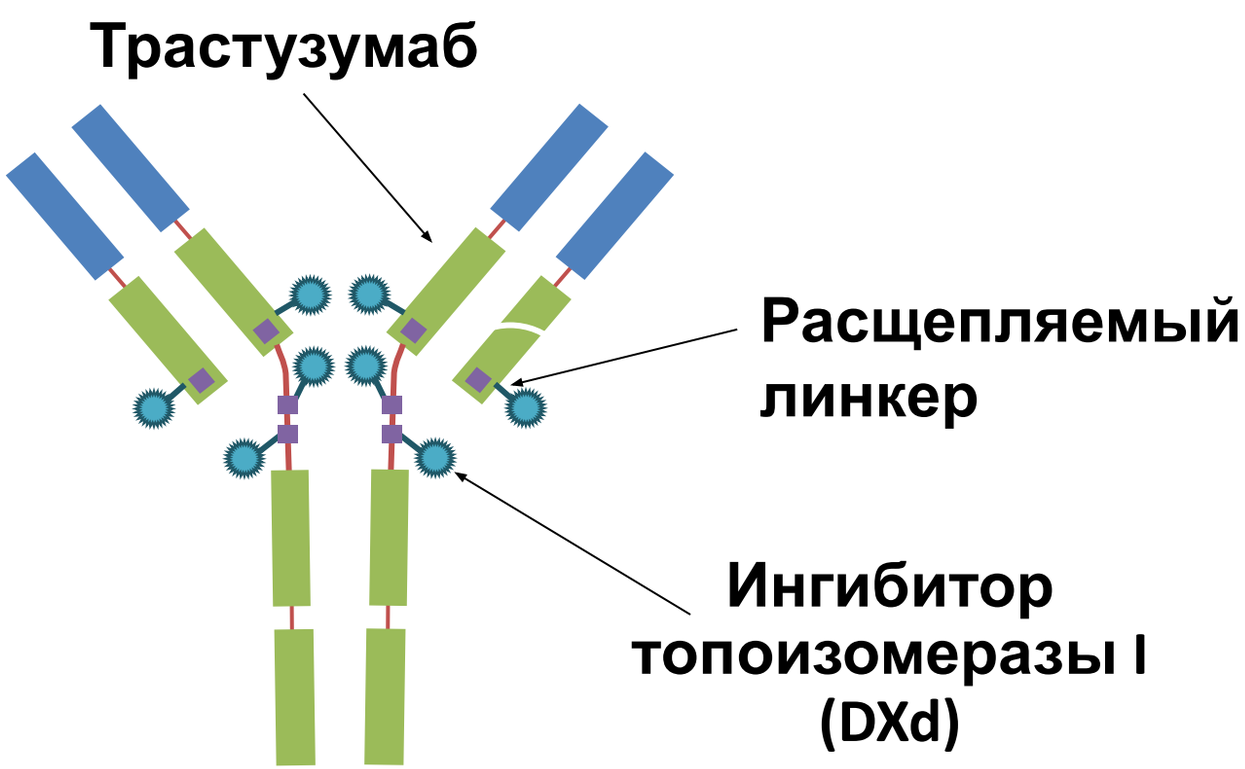
Трастузумаб эмтанзин (T-DM1)

- Конъюгат **трастузумаба** и ингибитора полимеризации тубулина **DM1** (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера.

Kadcyla®
trastuzumab emtansine



Трастузумаб Дерукстекан



- Конъюгат **трастузумаба** и ингибитора топоизомеразы I (**дерукстекана**).

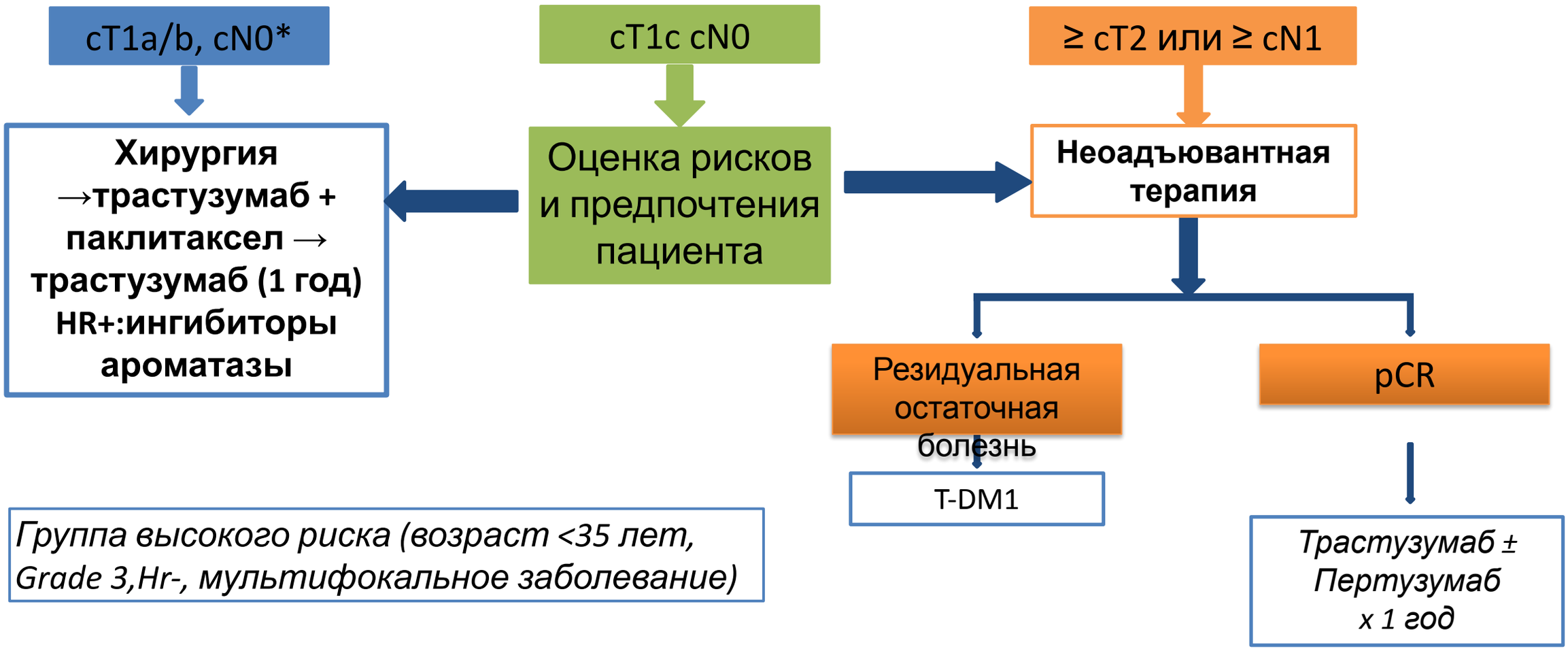
Неоадъювантная терапия HER2+

- диаметр опухоли ≥ 2 см (T2) и/или
- N+

TCHP –доцетаксел+карбоплатин+ трастузумаб+ пертузумаб
Или
AC-THP- доксорубцин+циклофосфамид + доцетаксел+ трастузумаб+ пертузумаб

Cardoso. Ann Oncol. 2019;30:1194.

Стадия I-III HER2+



Метастатический HER2+

Первая линия	Вторая линия	≥Третья линия
▪ Трастузумаб+ пертузумаб+ таксаны	▪ T-DM1 ▪ Тукатиниб+ капецитабин +трастузумаб	• Лапатиниб + капецитабин • ХТ + трастузумаб • Лапатиниб + трастузумаб • Гормональная терапия + анти-HER2 (для HR +) • Трастузумаб / Пертузумаб или T-DM1, если не были получены ранее • Трастузумаб дерукстекан • Нератиниб +Капецитабин • Тукатиниб + Капецитабин + Трастузумаб

NCCN. Breast Cancer. V5.2020. July 15, 2020.

Побочные эффекты

Трастузуаб/Пертузумаб

- Кардиотоксичность
- Инфузионные реакции
- Диарея

Нератиниб

- Диарея
- Кожная сыпь
- Гепатотоксичность
- Кардиотоксичность

T-DM1

- Тромбоцитопения
- Повышение AST/ALT
- Нейропатия
- Гепатотоксичность
- Кардиотоксичность
- Инфузионные реакции

Трижды негативный(ER – ,PR – ,HER2 –)

Неоадъювантная терапия

- диаметр опухоли ≥ 2 см (T2) и/или
- N+

Антрациклины

Таксаны

AC (доксорубцин+циклофосфамид)

BRCA1- препараты платины

Адъювантная терапия

cT1a, cN0

Хирургия

cT1b cN0

DC
(доцетаксел + циклофосфамид)

cT1c-3 или ≥ cN1

ХТ
антрациклинами
и таксанами

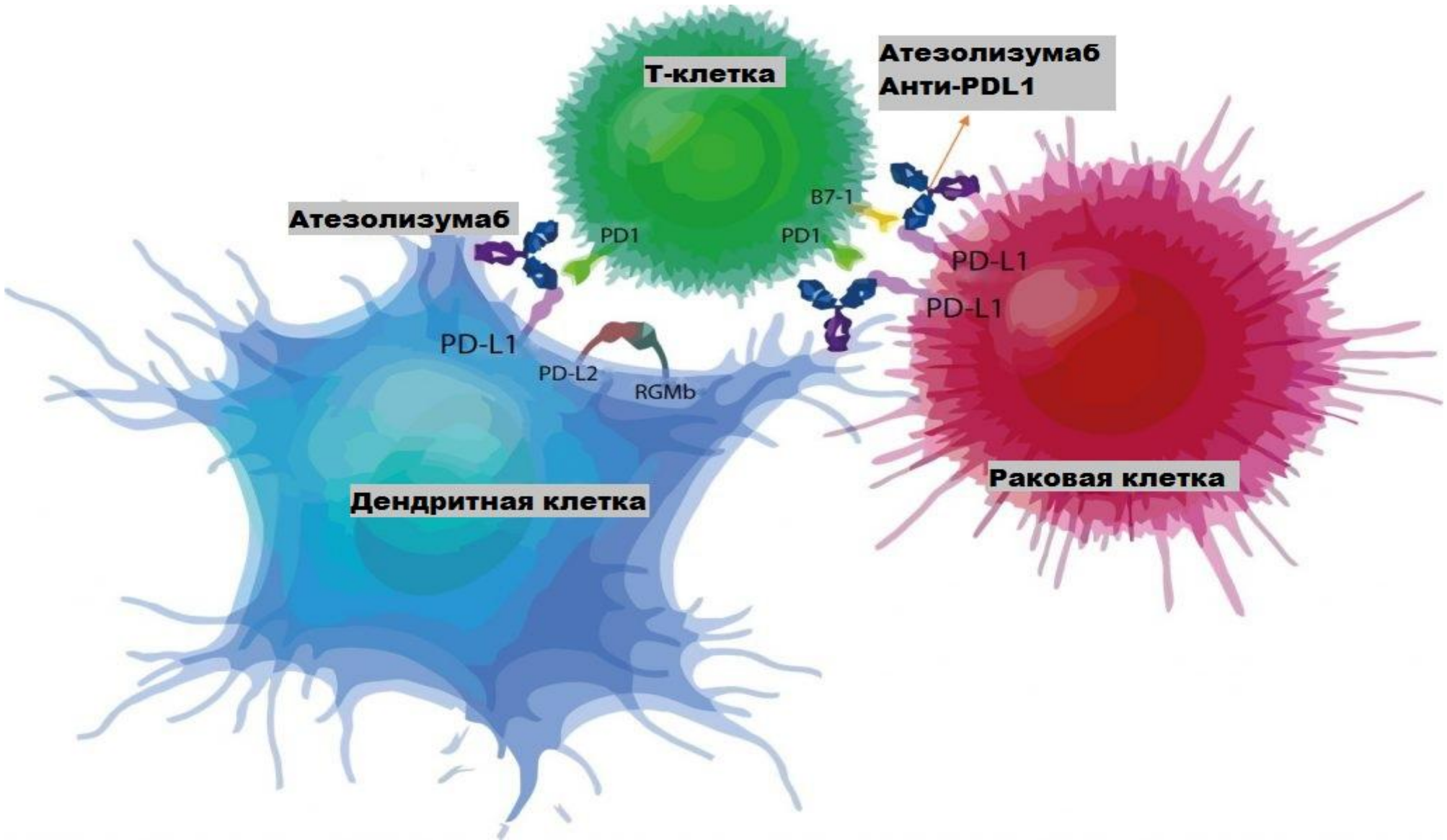
Монотерапия **капецитабином** при наличии резидуальной опухоли

Метастатический трижды негативный

Монохимиотерапия

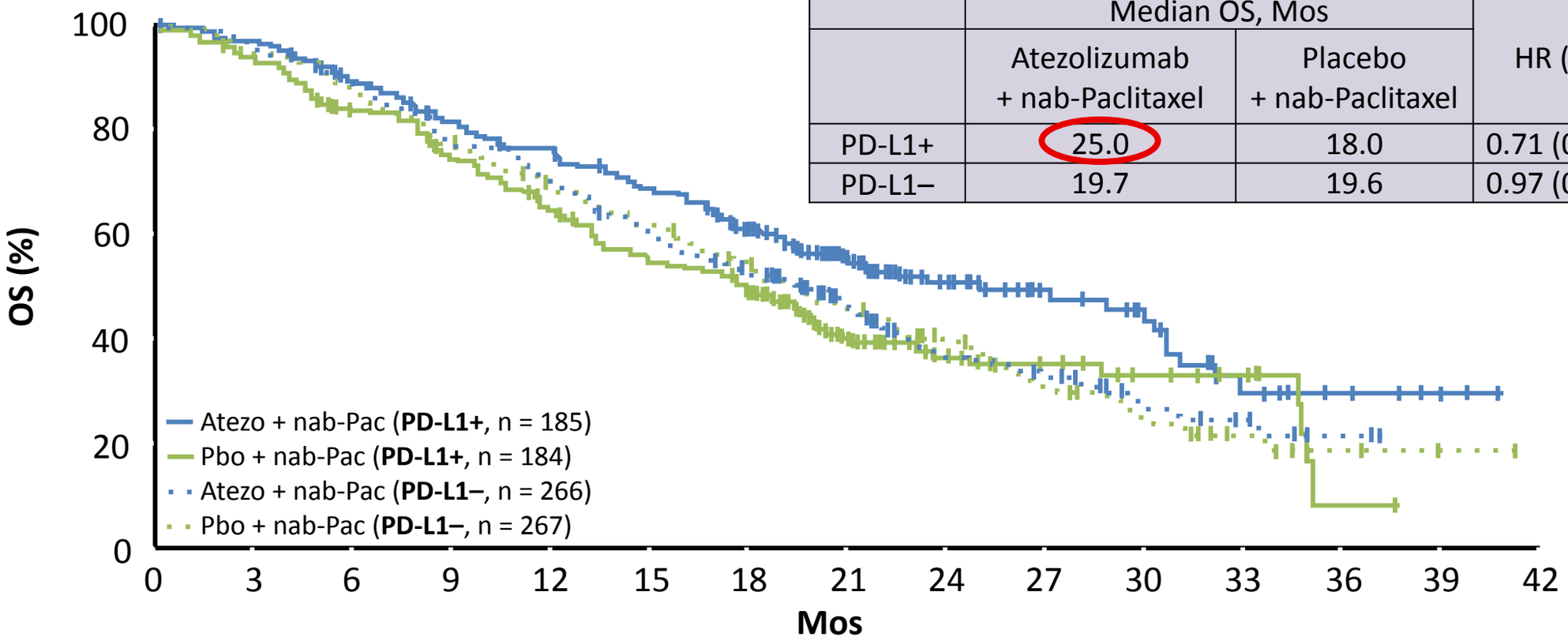
Таксаны	Антрациклины	Антиметаболиты	Препараты платины	Ингибиторы динамики микротрубочек
• Доцетаксел • Паклитаксел • Nab-паклитаксел	• Доксорубицин • Пегилированный липосомальный доксорубицин • Эпирубицин	• Капецитабин • Гемцитабин	• Карбоплатин • Цисплатин	• Эрибулин • Винорелбин

Иммунная терапия



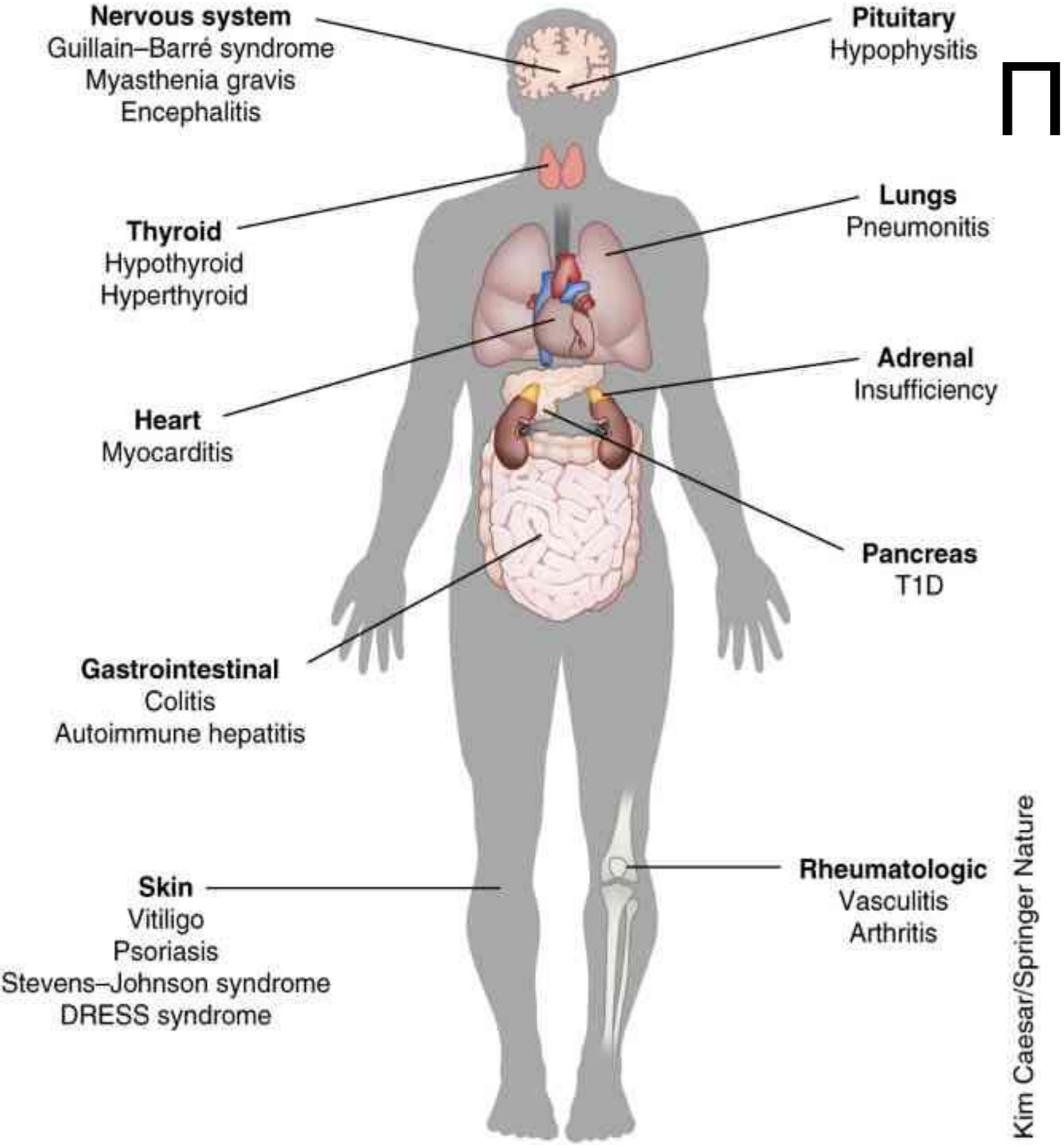
IMpassion130

	Median OS, Mos		HR (95% CI)
	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel	
PD-L1+	25.0	18.0	0.71 (0.54-0.93)
PD-L1–	19.7	19.6	0.97 (0.78-1.20)



Schmid. ASCO 2019. Abstr 1003.

Побочные эффекты



Иммуноопосредованные нежелательные явления

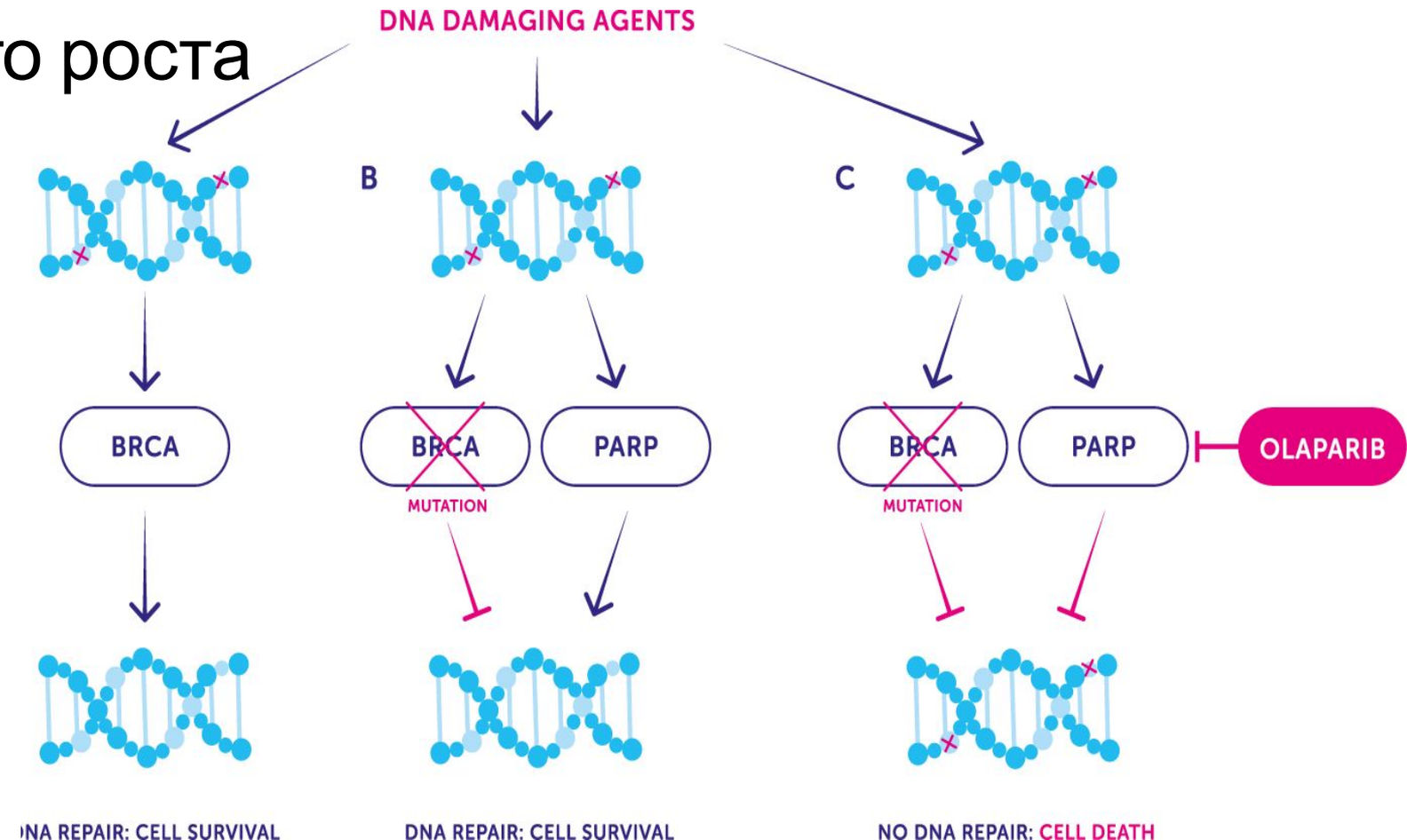
BRCA1/2-ассоциированный HER2-негативный метастатический РМЖ

- Гены BRCA1 и BRCA2 -> белки-супрессоры опухолевого роста
- PARP1 и PARP2 – белки репарации ДНК

PARP ингибиторы:

Олапариб

Талазопариб



Побочные эффекты PARP ингибиторов

- Тошнота
- Рвота
- Утомляемость
- Анемия
- Тромбоцитопения

Спасибо за внимание!