

妇科恶性肿瘤 维持治疗探索

放疗科姜迎宵

2021.11.3

常见妇科恶性肿瘤

-
- 子宫颈癌
- 子宫内膜癌
- 卵巢癌

妇瘤概况

- 一线治疗效果：早期好
- 复发及转移率仍较高，尤其晚期
- 一线治疗后维持治疗
- 复发转移治疗选择

- 对所有的宫颈癌，除手术外标准的治疗方案：
- 放疗 / 同步放化疗

2019年ASTRO：广西柳州陈绍俊教授

局部晚期宫颈癌同步放化疗后是否需要辅助化疗？

- 局部晚期宫颈癌：同步放化疗后辅助化疗与同步放化疗的比较
- 2013年6月-2018年6月：
- 2009FIGO分期：1B2, 2A2, 2B-4A
- 4个中心参加

- 随机分组：CCRT+ACT；CCRT
- EBRT-IMRT：50.4 Gy
- 腔内近距离放疗
- 同步顺铂化疗(40 mg/m² /周)
- 辅助化疗：3周期TP方案

- 主要观察：PFS
- 次要观察：OS, LRC
，远处转移率，毒性

- 176 例病人进入研究，161例病人可分析
- 82例病人：CCRT+ACT，79 例病人：CCRT
- 中位随访：60.1 月
- 5年PFS 和 OA：68.32% 和72.05
- 5年PFS：CCRT+ACT 组 75.61%；CCRT 组 60.76%
- 5年OS：CCRT+ACT组76.83%；CCRT组67.09% (P=0.169)

Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer

Authors: Lingna Kou¹, Tao Zhang¹, Siyun Peng², Yifei Wang¹, Mingyang Yuan¹, Minmin Li¹

1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

2. Department of Sociology Indiana University Bloomington, IN, USA

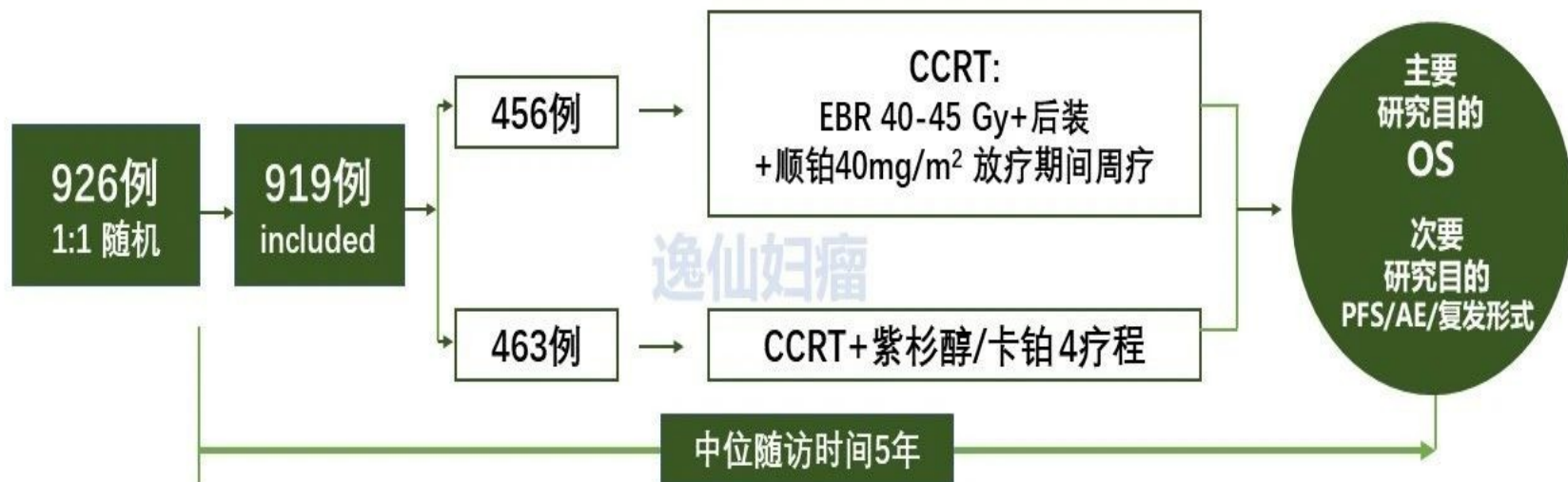
Summary

- 262 patients were treated with CCRT plus ACT while 113 patients received CCRT alone.
- Median follow-up of 40 months.
- No significant differences were found in OS and PFS rates for patients in CCRT+ACT and CCRT groups at 1 year, 3 years and the end of the follow up date.
- Age had negligible influence on both OS and PFS.
- 3-4 grades acute adverse events happened more frequently in CCRT+ACT group than in CCRT group, with significant differences in neutropenia, anemia and creatinine ($P < 0.05$).

OUTBACK: CCRT后补充化疗的意义

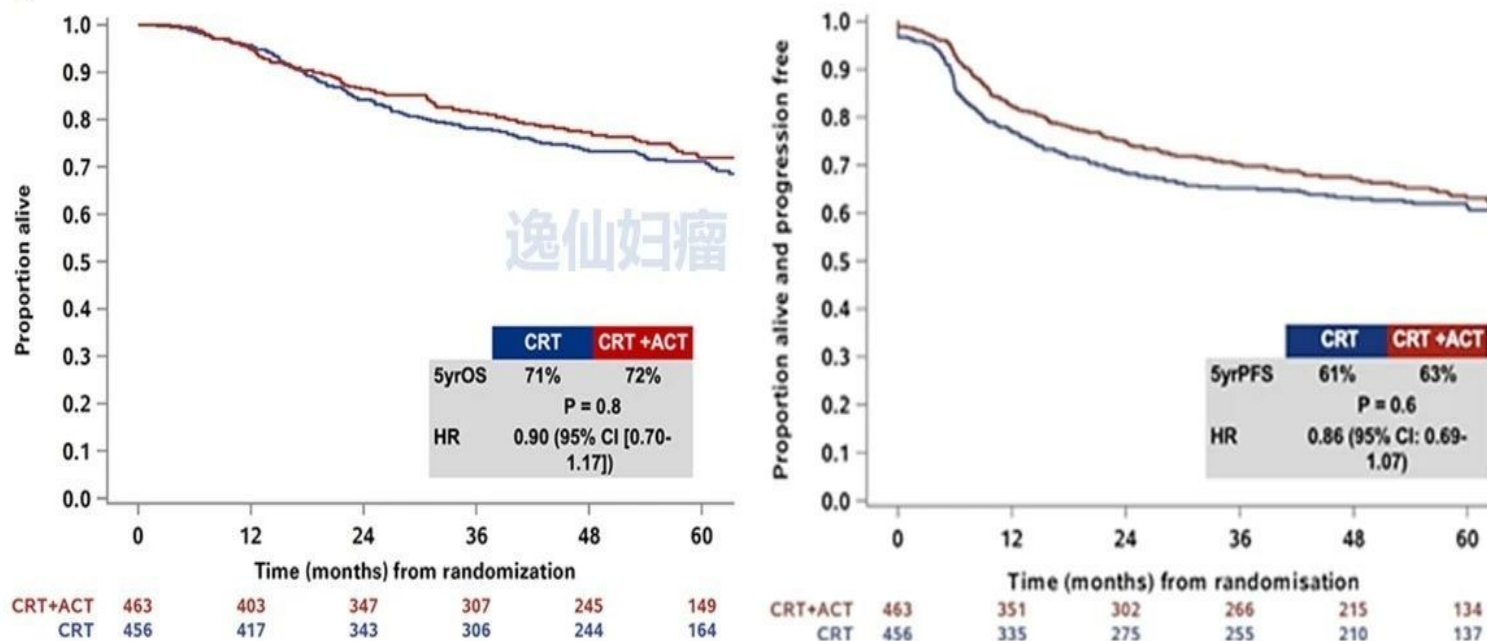
Late Breaking Abstract (ASCO 2021) : Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274)..

- **研究目的：**在接受CCRT为初始治疗的局部晚期宫颈癌患者中（FIGO 2008 IB1+LN影像学阳性、FIGO 2008 IB2、II、IIIB、IVA）评价CCRT结束后增加化疗的益处。



OUTBACK: CCRT后补充化疗并无益处

Figure. OUTBACK Overall Survival Results



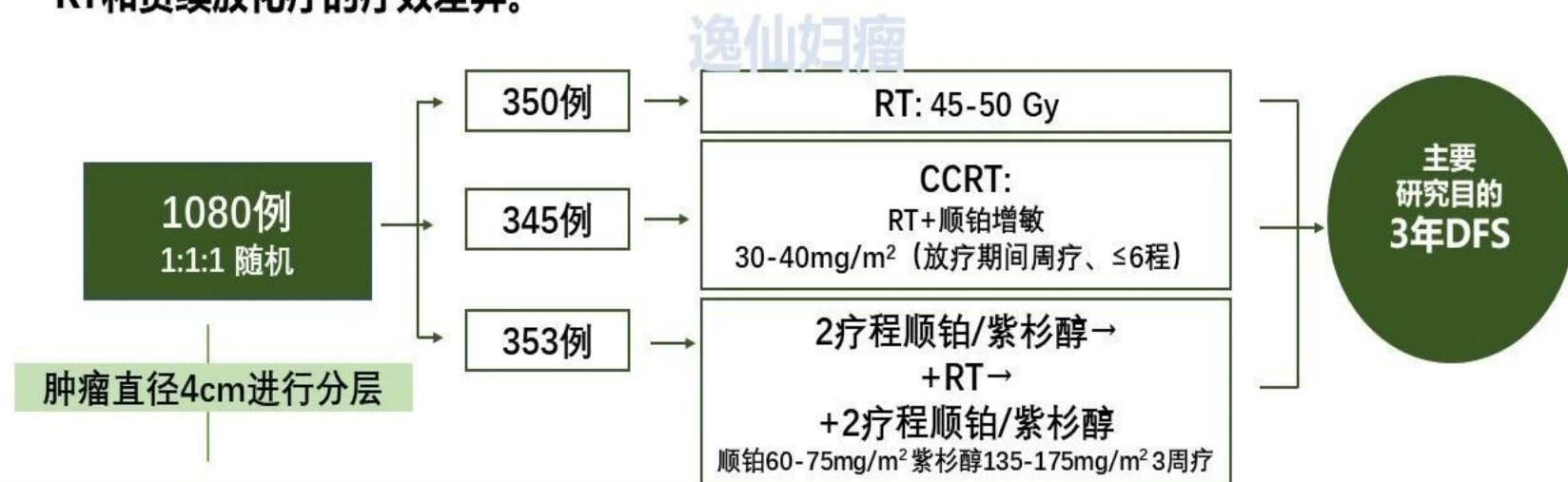
与同期放化疗相比，增加化疗并不改善OS和PFS

STARS: 宫颈癌CCRT vs 贯续放化疗



Huang H, et al. Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer: The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7:361–369.

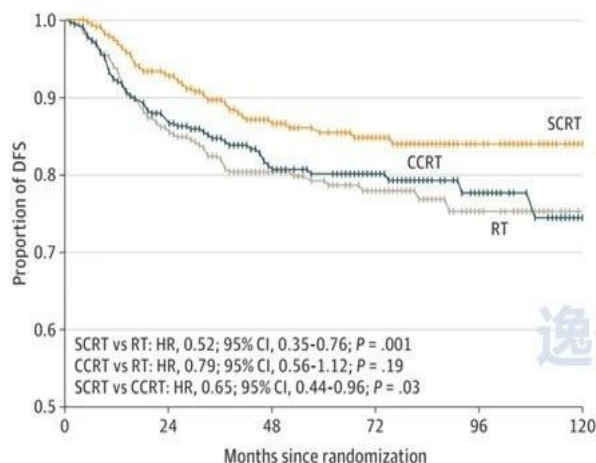
- 研究目的：在接受手术治疗且至少有1个高危病理因素的早期宫颈癌患者中比较：CCRT、RT和贯续放化疗的疗效差异。



- FIGO IB1, IB2, IIA1, or IIA2接受II型或III型广泛子宫切除术;
- 任何一个高危病理因素: 切缘阳性、淋巴结阳性、宫旁转移、脉管转移、深肌层浸润;

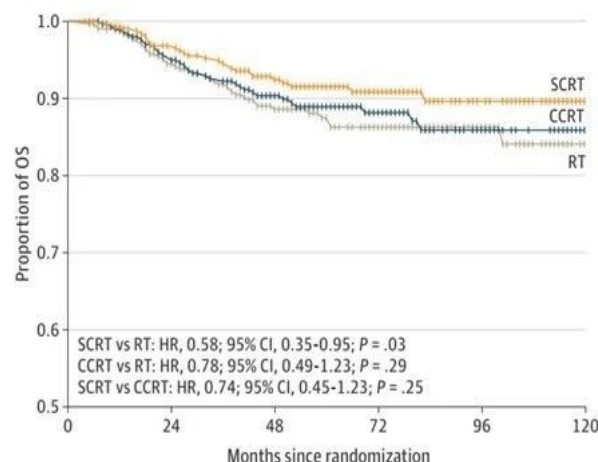
STARS: 贯续放化疗而非CCRT较RT更优

A DFS in ITT population



No. at risk						
RT	350	274	150	98	36	6
CCRT	345	265	154	103	41	6
SCRT	353	293	171	112	44	11

B OS in ITT population



No. at risk						
RT	350	305	222	109	47	9
CCRT	345	301	210	107	45	6
SCRT	353	310	229	120	48	11

从降低复发风险角度

- 与CCRT和RT相比，贯续放化疗可显著降低复发风险；
- 与RT相比，CCRT不影响复发风险；

从降低死亡风险角度

- 与RT相比，贯续放化疗而非CCRT可显著降低死亡风险；
- CCRT与贯续放化疗相比，不影响死亡风险；

GOG240 研究

- 是一项多中心、随机、对照、开放的Ⅲ期
- 目的：探讨在传统联合化疗方案基础上加用贝伐珠单抗能否使转移、复发和持续性宫颈癌患者获益。
- 方法：该研究将 452 例转移、复发和持续性宫颈癌患者随机分为 4 组，其中 2 组患者分别采用紫杉醇 / 顺铂 和 拓扑替康 / 紫杉醇联合化疗方案，另外 2 组患者 则在联合化疗的基础上加用贝伐珠单抗治疗。
- 结果：与联合化疗患者相比，加用贝伐珠单抗组患者中位 OS 时间延长 3.7 个月 (17.0 个月 vs 13.3 个月, HR = 0.71) ，中位 PFS 时间延长 2.3 个月 (8.2 个月 vs 5.9 个月, HR= 0.67) 。

复发性宫颈癌免疫治疗+贝伐单抗：MSKCC研究



Friedman CF, et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer. J Immunother Cancer. 2020 Oct

22例

- Simon two-stage phase II design;
- $ORR \leq 0.15$ 为无效、0.40为有效;
- 第1阶段招募10例, 如果有至少2例出现缓解 (PR或CR) 则可进入第2阶段;

- 有病理学确诊的复发性宫颈癌;
- 有可测量病灶;
- 复发后接受1-2疗程治疗仍进展;
- 复发治疗中包括Bev;
- PD-L1表达状态不受限;
- 宫颈鳞癌或腺鳞癌;

Atezolizumab 1200mg q3W

+

Bev 15mg/kg q3W

逸仙妇瘤

10例

- ORR率0%;
- 2017年开始招募, 2019年所有10例患者全部死亡;
- 治疗期间最好的疗效为SD, 出现60%;
- mPFS: 2.9 months (95% CI, 1.8 to 6)
- mOS: (95% CI, 3.4 to 21.9)

对于复发性宫颈癌患者, 免疫治疗+贝伐单抗未见获益

逸仙妇瘤专业版



KEYNOTE-158

- 多中心，II期临床研究
- 包括98例转移/复发经过放/化疗的宫颈癌（包括鳞/腺癌），82（83.7%）例PD-L1（+）
- Pembrolizumab，200mg，1次/3周，用药24月/或疾病进展、毒性不耐受

逸仙妇瘤

- 结果
 - 中位随访时间：10.2月
 - ORR：12.2%（12例，其中CR 3例，PR 9例），均为PD-L1（+）。中位起效时间2.1月，中位疗效持续时间尚未达到，≥3.7至≥18.6个月
 - 4例因不良事件停药



FDA获批情况

- 2017年：MSI-H/dMMR的不限肿瘤类型的实体瘤
- 2018年：化疗后进展的晚期PD-L1阳性宫颈癌患者
(KEYNOTE-158)
- 2020年：TMB-H, ≥ 10 个突变/兆碱基，既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的不可切除或转移性实体瘤患者 (KEYNOTE-158)

逸仙妇瘤

复发、转移宫颈癌全身治疗方案

同期放化疗	一线联合化疗	一线单药	二线治疗
首选： 顺铂 顺铂不能耐受改卡铂	首选： 顺铂/紫杉醇/贝伐单抗 卡铂/紫杉醇/贝伐单抗 其他推荐： 顺铂/紫杉醇 卡铂/紫杉醇（曾用过顺铂） 拓扑替康/紫杉醇/贝伐单抗 拓扑替康/紫杉醇 顺铂/拓扑替康	首选： 顺铂 其他推荐： 卡铂 紫杉醇	首选： 帕姆单抗（PD-L1阳性或MSI-H/dMMR） 其他推荐： 贝伐单抗、白蛋白紫杉醇、多西紫杉醇、 5-FU 、吉西他滨、异环磷酰胺、伊立替康、丝裂霉素、培美曲塞、拓扑替康、长春瑞滨 某些情况可用： 帕姆单抗（ TMB-H ） 拉罗曲替尼或恩曲替尼（ NTRK ）

ATOMICC: TSR-042维持治疗高危局部晚期宫颈癌患者

- NCT03833479是一项随机、开放性II期临床研究，探索TSR-042，一种免疫检查点抑制剂，在高危局部晚期宫颈癌患者放化疗后维持治疗的作用

关键纳入标准:

- 年龄 ≥ 18 岁
- 宫颈鳞状细胞癌、腺癌或腺鳞癌
- FIGO分期为IB2, IIA2, IIB期伴盆腔淋巴结受累, 或IIIA, IIIB, IVA期
- ECOG PS 0/1
- 预期寿命 ≥ 3 个月
- 接受放化疗, 每周至少接受4剂顺铂
- 器官功能正常
- n=132



免疫治疗+TKI: 安罗替尼+信迪利单抗



Anlotinib plus sintilimab in patients with recurrent advanced cervical cancer: A prospective, multicenter, single-arm, phase II clinical trial. 2021 ASCO

42例
Phase II design;

- 有病理学确诊的复发性宫颈癌;
- 有可测量病灶;
- 复发后接受1疗程治疗仍进展;
- PD-L1 $\geq 1\%$;
- 宫颈鳞癌或腺鳞癌;

安罗替尼10mg qd D1-14, q3W
+
信迪利单抗 200mg q3W

安罗替尼: 针对VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit等的TKI

逸仙妇瘤

39例

- ORR率56.4%;
- DCR率94.9%;
- 中位持续缓解时间: 1.6个月;

逸仙妇瘤专业版

免疫治疗+TKI: 阿帕替尼+卡瑞丽珠单抗



Lan C, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Advanced Cervical Cancer (CLAP): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. J Clin Oncol. 2020 Dec 1

42例

- Simon two-stage phase II design;
- $ORR \leq 0.17$ 为无效、0.35为有效;
- 第1阶段招募16例, 如果有至少3例出现缓解 (PR或CR) 则可进入第2阶段;

- 有病理学确诊的复发性宫颈癌;
- 有可测量病灶;
- 复发后接受1疗程治疗仍进展;
- 宫颈鳞癌或腺鳞癌;

阿帕替尼250mg qd + 卡瑞丽珠单抗 200mg q2W

阿帕替尼: 针对血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 的TKI

逸仙妇瘤

41例

- ORR率55.6% (95% CI, 40.0% to 70.4%), 2例CR;
- DCR率82.2%;
- 中位随访时间11.3个月, 中位PFS 8.8个月;
- ORR在PD-L1阳性和阴性组间无差异 (69.0% vs 50.0%, $P = 0.281$) ;

逸仙妇瘤专业版

小结：宫颈癌

1. 局部晚期宫颈癌患者（FIGO 2008 IB1+LN阳性、FIGO 2008 IB2、II、IIIB、IVA），CCRT仍为首选治疗方式，CCRT结束后增加化疗无显著益处。
 2. 放疗资源匮乏地区特别是无法有效及时开始放疗和放疗增敏的手术后患者（FIGO IB1, IB2, IIA1, or IIA2接受II型或III型广泛子宫切除术、病理学任何一个高危病理因素：切缘阳性、淋巴结阳性、宫旁转移、脉管转移、深肌层浸润），贯续化疗→放疗→化疗较单纯放疗能改善预后。
 3. 贝伐单抗+免疫治疗治疗晚期和复发宫颈癌的效果欠佳。
 4. TKI+免疫治疗对于晚期和复发性卵巢癌具有一定疗效。
 - 安罗替尼10mg qd D1-14, q3W, + 信迪利单抗 200mg q3W
 - 阿帕替尼250mg qd + 卡瑞丽珠单抗 200mg q2W
- 目前，宫颈癌化疗和靶向治疗的疗效有限，晚期宫颈癌患者的预后较差，免疫治疗提供治疗新选择
 - 研究数据证明，IO单药治疗晚期宫颈癌的PFS和OS均有所改善；免疫联合治疗也展现良好应用前景，免疫联合放化疗、免疫联合抗血管治疗、双免疫治疗等多项研究正在积极开展中

- 卵巢癌为最常见的妇科恶性肿瘤。它有三个「70%」：
- 70% 确诊时处于晚期；
- 70% 在一线治疗达到临床缓解后 2 年内复发；
- 70% 生存期不超过 5 年。
- BRCA1/2 突变约占所有卵巢上皮癌的 20% 左右
- HRD（同源重组缺陷）约占所有高级别浆液性癌患者的 50%

- 维持治疗定义：

维持治疗是指卵巢癌完成既定的手术或化疗后达到最大限度临床缓解（完全或部分缓解）后，继续应用化疗药物或靶向药物进行治疗，治疗的目的是延缓复发，延长无进展生存期（progression-free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）。维持治疗分为一线维持（初始治疗后）和二线及以上维持（铂敏感复发治疗后）。

卵巢癌一线维持治疗主要临床试验

	化疗		抗血管生成		PARPi		
	紫杉醇 ITT	紫杉醇 ITT	贝伐珠单抗 ITT	帕唑帕尼 ITT	奥拉帕利 BRCAm	奥拉帕利 ITT	尼拉帕利 ITT
研究名称	After-6Protocol1	SWOG-GOG 178	GOG-218	AGO-OVAR16	SOLO-1	PAOLA-1	PRIMA
PFS (维持-对照)	4m	7m	3.8m	5.6m	42.2m	5.5m	5.6m
P值 / HR	0.68	0.432	0.717	0.77	0.33	0.59	0.62
OS (维持-对照)	<0	无差异	2.3m	/	尚未成熟	尚未成熟	尚未成熟
P值 / HR	0.13	-	0.98	1.08	尚未成熟	0.93	0.70

贝伐珠单抗一线维持治疗临床试验数据亚组分析总结

临床研究	患者人群	研究药物	PFS (月)	HR, p值	OS (月)	HR, p值
GOG-218	新诊断III期术后残余病灶>0cm或接受手术的IV期	卡铂+紫杉醇+贝伐维持	14.1	0.72, <0.001	43.4	0.96, 0.53
		卡铂+紫杉醇+贝伐	11.2	0.90, 0.16	40.8	1.06, 0.34
		卡铂+紫杉醇	10.3	-	41.1	-
	腹水	化疗+贝伐, 贝伐维持 vs 化疗: PFS延长4.8个月 (15.2 vs 10.4, p<0.001); OS延长4个月 (43.3 vs 39.3, p=0.035)				
	IV期	化疗+贝伐, 贝伐维持 vs 化疗+贝伐 vs 化疗: OS延长10.2个月 (42.8 vs 35.5 vs 32.6, HR=0.75, 95% CI 0.59-0.95)				
ICON7	所有人群 (FIGO IIB-IV期卵巢癌, 早期高风险)	卡铂+紫杉醇+贝伐, 贝伐维持	29.2	0.93, 0.25	45.5	0.99, 0.85
		卡铂+紫杉醇	27.7		44.6	
	进展高风险 (IV期、不可手术III期、III期术后残余病灶>1cm)	卡铂+紫杉醇+贝伐, 贝伐维持	20.0	0.73, 0.001	39.3	0.78, 0.03
		卡铂+紫杉醇	15.9		34.5	

GOG218 2019 年结果：化疗 + 贝伐及贝伐维持，全组人群 PFS 获益，但 OS 无统计学意义；PFS、OS 获益主要集中于大块病灶、腹水及 IV 期患者，选择在化疗时加用贝伐需要谨慎。

ICON7 2015 年结果：全组人群 PFS、OS 均无统计学意义，高风险组 PFS、OS 获益。

PARPi 一线维持治疗主要临床试验

	PRIMA尼拉帕利	SOLO-1奥拉帕利	PAOLA-1奥拉+贝伐	VELIA维拉帕利
患者数	733	391	806	1140
整体人群	0.62		0.59	0.68
BRCAm	0.40	0.30	0.31	0.44
HRD+ / BRCAwt	0.50		0.43	0.74 NS
HRD-	0.68		0.92NS	0.81 NS

PARPi 等靶向治疗药物等出现，有效地延长了患者的生存期，改变了卵巢癌的治疗策略

卵巢癌一线维持治疗选择

- 晚期卵巢癌容易复发，在规范的手术 + 化疗基础上，一线维持治疗是标准治疗手段；
- BRCAm 患者首选尼拉帕利或奥拉帕利单药维持治疗；
- HRD+/BRCAwt 患者可选择尼拉帕利单药或者尼拉帕利 / 奥拉帕利联合贝伐维持；
- HRD- 患者可选择尼拉帕利单药维持，肿瘤疫苗在此类人群有前景，期待开发新数据；
- 贝伐珠单抗维持治疗获益人群：IV 期，III 期术后有残留病灶、腹水，亦可作为维持选择。

II-IV期初治治疗后CR/PR的维持治疗

初始化疗	BRCA状态	可选择的药物
未用贝伐	有BRCA突变	奥拉帕利（1类证据）（SOLO-1） 尼拉帕利（1类证据）（PRIMA）
	无BRCA突变 或未知	尼拉帕利（PRIMA）
联用贝伐	有BRCA突变	奥拉帕利+贝伐单抗（1类证据）（PAOLA-1） 奥拉帕利（资料有限，基于分析） 尼拉帕利（资料有限，基于分析）
	无BRCA突变 或未知	奥拉帕利+贝伐单抗（PAOLA-1） 贝伐单抗（ICON 7/GOG 218）

中国卵巢上皮性癌维持治疗指南（2021年版）

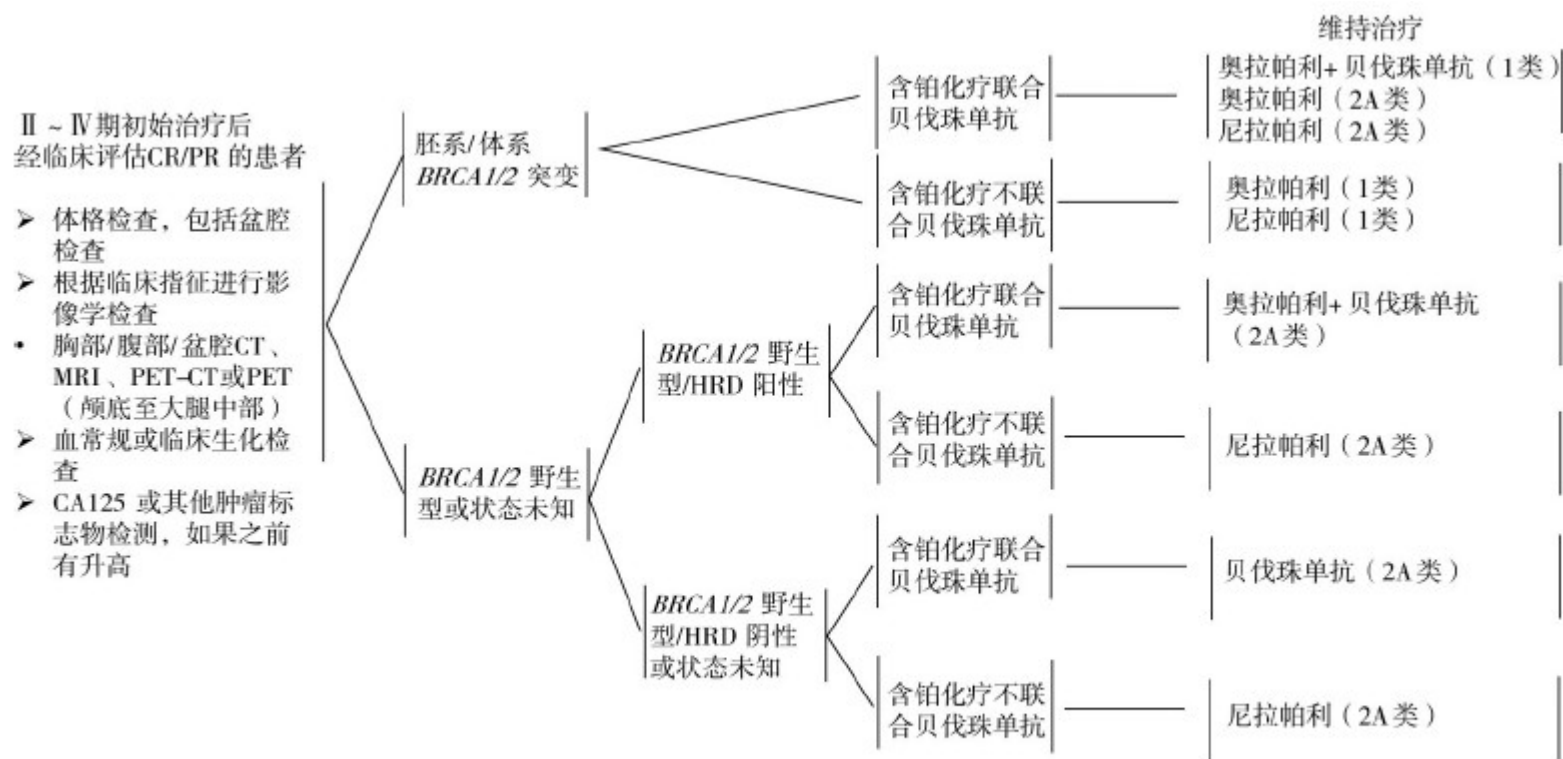


图1 卵巢上皮性癌一线维持治疗的选择路径



PD-1单抗获最新NCCN和CSCO指南推荐用于晚期宫颈癌

NCCN指南将帕博利珠单抗作为晚期宫颈癌二线治疗的
优先选择 (用于PD-L1阳性或MSI-H/dMMR肿瘤),
推荐级别高于贝伐珠单抗和化疗药物

Printed by Sasha Chen on 12/21/2020 4:31:50 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2021
Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER*

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma			
Chemoradiation	Recurrent or Metastatic Disease		
	First-line Combination Therapy ^{b,c}	Possible First-line Single-agent therapy ^c	Second-line Therapy ^a
Preferred Regimens • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant	Preferred Regimens • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab ^{d,1} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ^d Other Recommended Regimens • Cisplatin/paclitaxel (category 1) ^{2,3} • Carboplatin/paclitaxel ^{4,5} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab ^{d,1} (category 1) • Topotecan/paclitaxel ¹ • Cisplatin/topotecan ⁶	Preferred Regimens • Cisplatin ³ Other Recommended Regimens • Carboplatin ¹ • Paclitaxel ^{6,9}	Preferred Regimens • Pembrolizumab for PD-L1-positive ^f or MSI-H/dMMR tumors ^{g,10} Other Recommended Regimens (All agents listed here are category 2B unless otherwise noted) • Bevacizumab ⁹ • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Ifosfamide • Irinotecan • Mitomycin • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab for TMB-H tumors ^h • Larotrectinib or entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)

1. NCCN Guidelines, Cervical Cancer, V1.2021

2. CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2020版

CSCO指南将帕博利珠单抗作为晚期宫颈癌二线治疗
II级推荐方案 (用于PD-L1阳性或MSI-H/dMMR肿瘤)

中国临床肿瘤学会 (CSCO)

免疫检查点抑制剂临床应用指南

GUIDELINE OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR CLINICAL PRACTICE

2020版

治疗线数	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
晚期宫颈癌二线治疗 ^a		帕博利珠单抗 (限 PD-L1 表达阳性或 MSI-H/dMMR 患者) ^{b, c} (2A 类证据)	
晚期宫颈癌三线及以上治疗 ^d			
辅助治疗 ^e			

VIP说

子宫内膜癌

- 临床 1、2 期子宫内膜癌复发率为 15 %，复发多在首程治疗后 3 年内。
- 复发或转移性子宫内膜癌的预后差，5 年生存率为 10-20 %

• 子宫内膜癌的分子分型

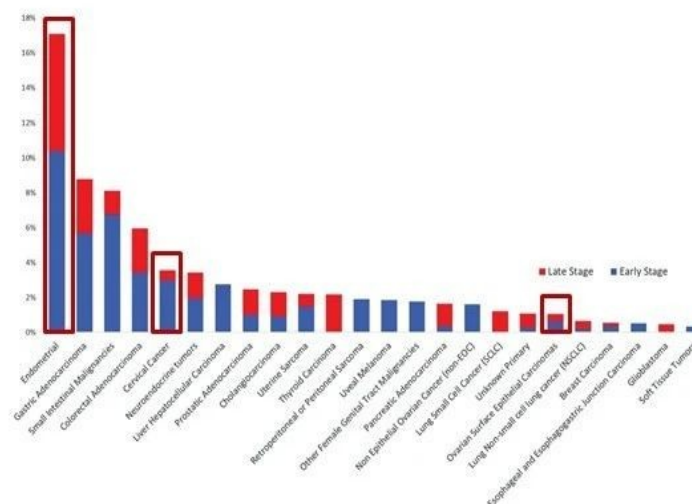
- 1. POLE 超突变型；
- 2. MSI-H 型（微卫星不稳定型）或错配修复系统缺陷（ mismatch repair-deficient , dMMR ）型；
- 3. 微卫星稳定（ microsatellite stability , MSS ）型或无特异性分子谱（ no-specific molecular profile , NSMP ）型或低拷贝型；
- 4. p53 突变型或高拷贝型。
- 子宫内膜癌分子分型有助于预测患者预后和指导治疗。其中POLE 超突变型预后极好，这类患者如果手术分期为I~II 期，术后可考虑随访，不做辅助治疗。MSI-H 型预后中等，对免疫检查点抑制剂的治疗敏感，但目前的证据仅限于晚期和复发病例。MSS 型预后中等，对激素治疗较敏感，年轻患者保育治疗效果较好。p53 突变型预后最差，对化疗可能敏感。

子宫内膜癌中的MSI-H/dMMR比例居妇科肿瘤之首

MSI-H在妇科肿瘤中的发生率¹⁻³

肿瘤类型	MSI-H比例 (%)	数据来源
宫颈鳞癌和腺癌	2.62%	TCGA
浆液性卵巢癌	1.37%	TCGA
卵巢癌	12%	Meta分析
子宫内膜癌	31.37%	TCGA
子宫癌肉瘤	3.51%	TCGA

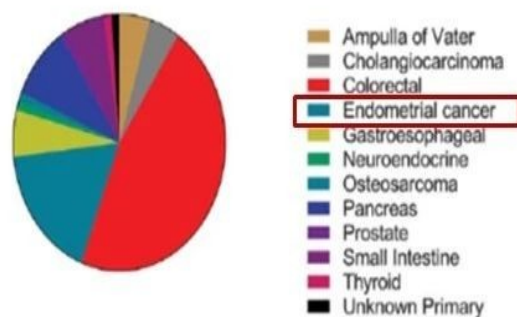
dMMR在不同癌种肿瘤中的发生率⁴



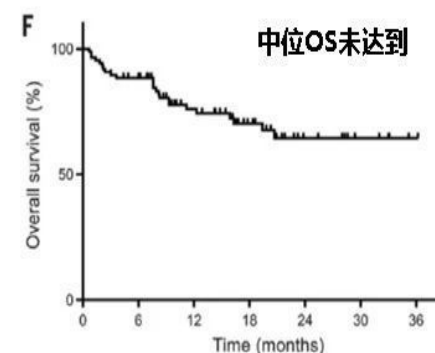
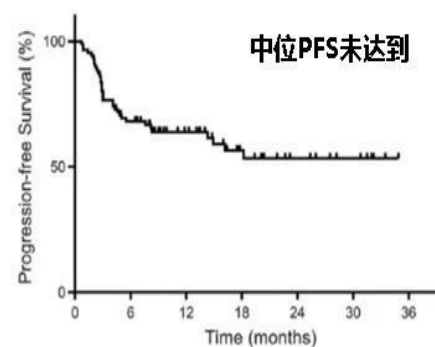
对32种不同肿瘤共计12019个肿瘤样本进行测序分析，错配修复缺陷可评估癌种为24种。结果显示不论是在疾病早期（<IV）还是晚期阶段（≥IV），子宫内膜癌都是错配修复缺陷出现频率最高的癌种，其次是胃腺癌、肠癌等⁴。

1. J Clin Oncol. 2017; 35: 228.
 2. Oncothermics Precision Onc 2017.
 3. Nat Commun. 2017 Jun 6; 8:15180.
 4. Le et al., Science 2017; 357: 409-413

帕博利珠单抗用于dMMR实体瘤治疗初步显示出一定的临床疗效



研究纳入86例既往治疗后进展、dMMR肿瘤患者，包括子宫内膜癌在内的12种不同癌种，评估其接受帕博利珠单抗治疗后的疗效与安全性。



FDA专家委员会投票同意并推荐帕博利珠单抗单药用于治疗MSI-H或dMMR复发性子宫内膜癌

单药治疗子宫内膜癌的总体有效率仍有待提高

研究/作者	药物	受试者人群	受试者例数	ORR (%)
Keynote-028 (2017) ¹	帕博利珠单抗	PD-L1阳性晚期EC	24	13%
Konstantinopoulos et al (2019) ²	Avelumab	复发性EC	31	6~27%
Santin et al (2016) ³	纳武利尤单抗	2例EC (POLE, MSI-H)	2	2例患者响应 >7个月
Hasegawa et al (2018) ⁴	纳武利尤单抗	转移性EC	23	23%
Fleming et al (2017) ⁴	阿特殊单抗	转移性EC	15	13%
Oaknin et al (2019) ⁴	TSR-042	MSI-H复发/转移性EC	125	29.6%

1. KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3857-3865.

2. Konstantinopoulos et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(23):2765-2774.

3. Santin et al. *J Clin Cancer Res*. 2016;22:5585-87.

4. Combs et al. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019; 39: e129-e140.

帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇治疗晚期或复发性子宫内膜癌

多中心、开放性、单臂、II期研究

N=46

关键入组标准:

- 晚期或复发性子宫内膜癌;
- 既往含铂化疗线数 ≥ 1
- 无铂间期 > 6 个月



帕博利珠单抗
200 mg, IV, q3w
+
卡铂 AUC 6
+
紫杉醇 175 mg/m²



研究终点:

- ORR (irRECIST)
- PFS

- 把握度: 77%;
- 假设: ORR相比既往对照组改善15%,;
- 检测方法: 单尾检测。

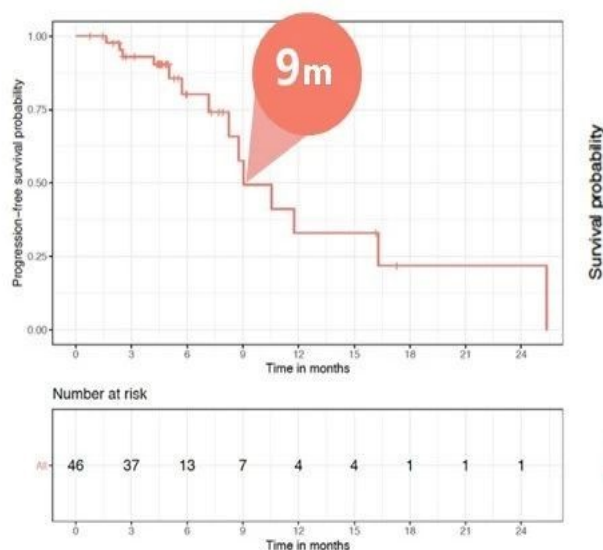
帕博利珠单抗联合化疗**ORR达74.4%， mPFS 9个月**

ORR



ORR (33/43)

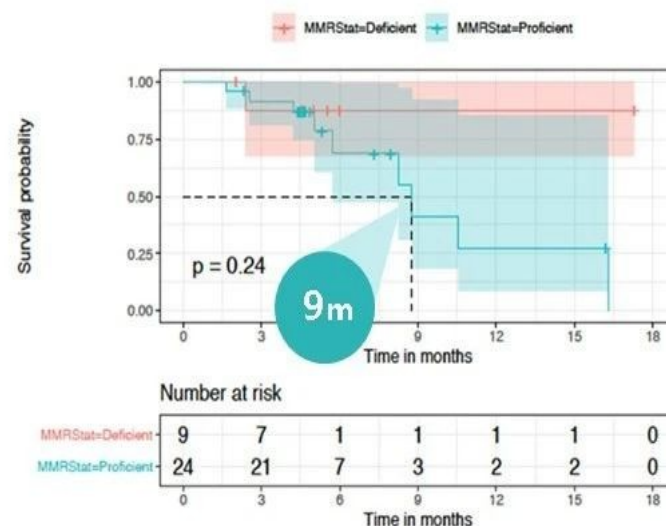
总人群 mPFS



mPFS

pMMR vs dMMR

9 m vs NR, P=0.24



逸仙妇瘤专业版

ENGOT-EN6/NSGO-RUBY:

TSR-042+卡铂+紫杉醇 vs 安慰剂+卡铂+紫杉醇治疗复发或原发晚期子宫内膜癌

多中心、随机、双盲、安慰剂对照、III期研究

研究正在进行中

N=92

关键入组条件 (预计招募受试者数, N=470)

- ≥18岁女性;
- 组织学/细胞学确认的首次复发或原发晚期(FIGO III/IV期)子宫内膜癌;
- 可提供肿瘤样本进行MMR状态检测;
- ECOG PS 0-1
- 器官功能正常

R
1:1

试验组

TSR-042 500mg +
卡铂 AUC 5mg/mL/min +
紫杉醇 175mg/m²

TSR-042 1000mg

对照组

安慰剂 +
卡铂 AUC 5mg/mL/min +
紫杉醇 175mg/m²

安慰剂

主要终点:

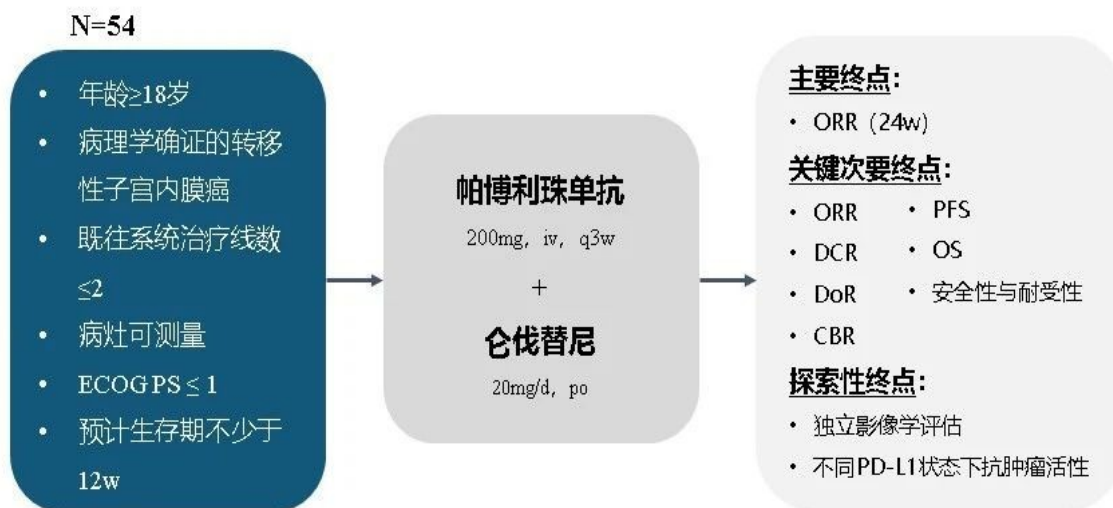
- 研究者评估的PFS (RECIST v1.1)

次要终点:

- BICR评估的PFS
- OS
- 安全性

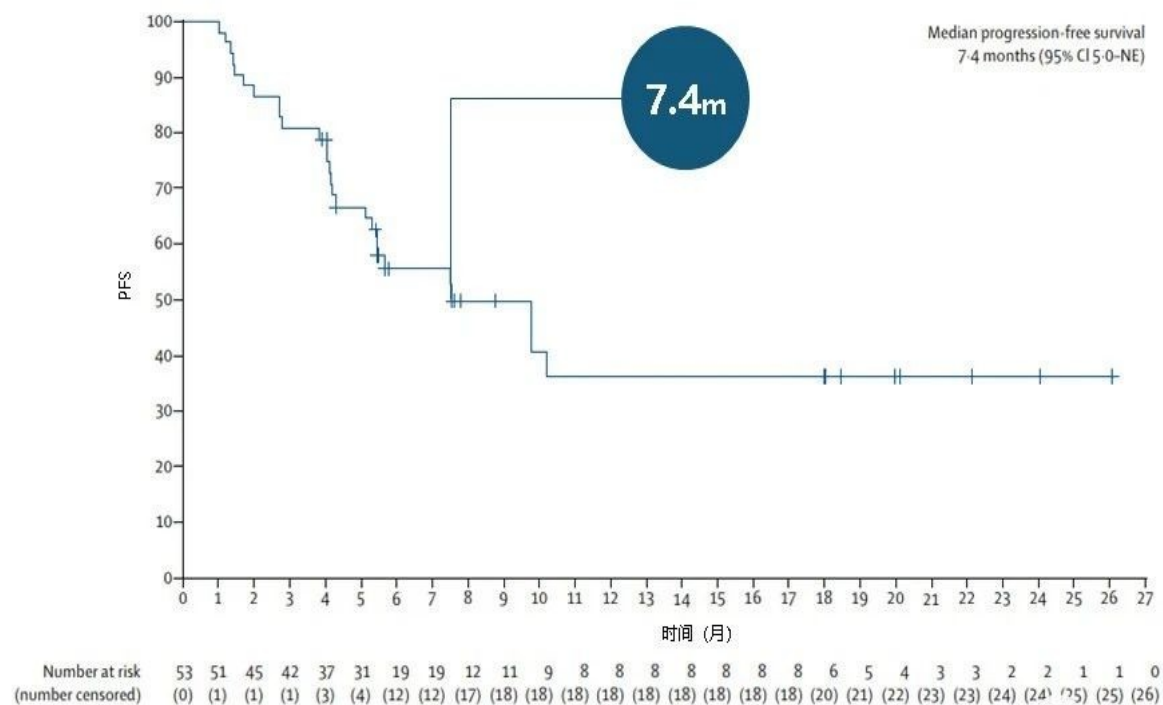
帕博利珠单抗+乐伐替尼治疗晚期子宫内膜癌

多中心、开放、单臂、II期研究中期分析



1. V Makker, et al. 2019 ESMO abstract 9940
2. V Makker, et al. Lancet Oncology. 2019;20(5):711-718.
ClinicalTrials.gov identifier: NCT02501096

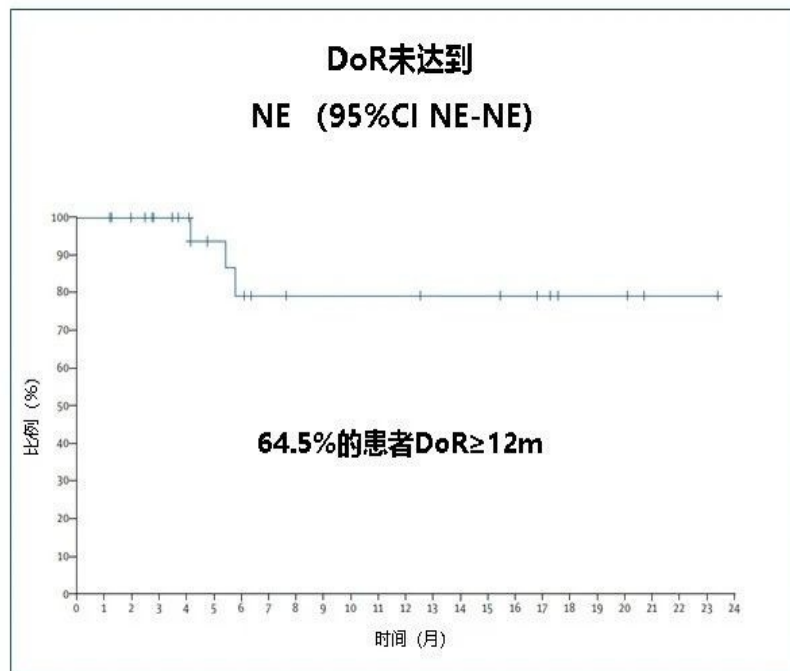
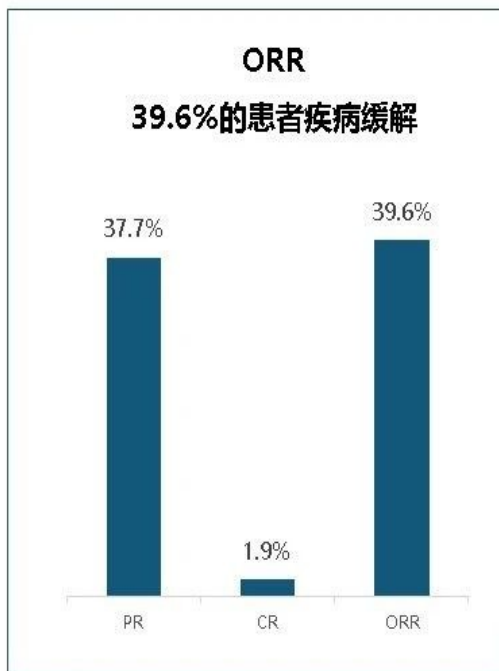
帕博利珠单抗+乐伐替尼中位PFS 7.4m



1. V Makker, et al. 2019 ESMO abstract 9940

2. V Makker, et al. Lancet Oncology. 2019;20(5):711-718.

帕博利珠单抗+乐伐替尼客观缓解率**39.6%**，疗效持续时间长



1. V Makker, et al. 2019 ESMO abstract 9940
2. V Makker, et al. Lancet Oncology. 2019;20(5):711-718.

- 子宫内膜癌全身治疗其它推荐方案：某些情况可用帕博利珠单抗（MSI-H/dMMR）



SYSTEMIC THERAPY FOR RECURRENT, METASTATIC, OR HIGH-RISK DISEASE

Chemotherapy Regimens^{a,b}

Preferred Regimens

- Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)¹
- Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^c
(for stage III/IV or recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)²

Other Recommended Regimens

- Carboplatin/docetaxel^d
- Cisplatin/doxorubicin³
- Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{e,f,3}
- Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{g,4}
- Cisplatin
- Carboplatin
- Doxorubicin
- Liposomal doxorubicin
- Paclitaxel⁵
- Albumin-bound paclitaxel^h
- Topotecan
- Bevacizumab^{g,i,6}
- Temsirolimus⁷
- Docetaxel^d (category 2B)
- Lenvatinib/pembrolizumab^{j,k,8}
- Ifosfamide
(for carcinosarcoma)
- Ifosfamide/paclitaxel
(for carcinosarcoma)⁹
- Cisplatin/ifosfamide
(for carcinosarcoma)

Useful In Certain Circumstances

- Pembrolizumab^l (for MSI-H/dMMR tumors)
- Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors (category 2B)^e

Adjuvant Treatment When Used for Uterine-Confined Disease

Preferred Regimens

- Carboplatin/paclitaxel

Hormone Therapy^m

Preferred Regimens

- Medroxyprogesterone acetate/tamoxifen (alternating)
- Megestrol acetate/tamoxifen (alternating)
- Progestational agents
 - ▶ Medroxyprogesterone acetate
 - ▶ Megestrol acetate
 - ▶ Levonorgestrel intrauterine device (IUD)
(for select fertility-sparing cases)
- Aromatase inhibitors
- Tamoxifen
- Fulvestrant

Other Recommended Regimens

- Everolimus/letrozole (for endometrioid histology)

表 4 转移性/复发性子宫内膜癌或高危型患者术后辅助系统治疗方案（引自NCCN子宫体肿瘤指南2021.V1）

首选方案	其他推荐的方案
卡铂+紫杉醇（对癌肉瘤为1类证据）	卡铂+多西他赛（多西他赛可用于有紫杉醇使用禁忌的患者）
卡铂+紫杉醇+曲妥珠单抗（对Ⅲ/Ⅳ期或复发的HER2阳性的浆液性腺癌，曲妥珠单抗可用美国FDA批准的生物类似物替代）	顺铂+多柔比星（第1天水化、利尿） 顺铂+多柔比星+紫杉醇（仅用于晚期和复发患者，因毒性较大，应用不广） 卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗（仅用于晚期和复发患者，贝伐珠单抗可用美国FDA批准的生物类似物替代） 异环磷酰胺+紫杉醇（癌肉瘤） 顺铂+异环磷酰胺（癌肉瘤）

高效孕酮如醋酸甲羟孕酮、甲地孕酮是子宫内膜癌激素治疗的主要药物，其他药物包括雌激素受体调节剂如他莫昔芬、芳香化酶抑制剂阿那曲唑和来曲唑等。

表 5 子宫内膜癌激素治疗方案（引自NCCN 宫体肿瘤指南2021.V1）

首选方案	其他推荐的方案
醋酸甲羟孕酮/他莫昔芬（交替） 醋酸甲地孕酮/他莫昔芬（交替） 孕激素类单药： 醋酸甲羟孕酮 甲地孕酮 左炔诺孕酮宫内装置 （适用于部分保留生育功能的患者） 芳香化酶抑制剂 他莫昔芬 氟维司群	雄激素/来曲唑 （用于子宫内膜样癌患者）

- 总结

- 1. 宫颈癌与子宫内膜癌对女性健康危害极大，在现有临床诊疗方案上，维持治疗探索意义重大
- 2. 但相较于发展迅速的卵巢癌维持治疗，其它现有妇瘤维持治疗进展较为缓慢，尚未成体系
- 3. 希望未来有更多研究结果发表，以指导临床用药。

- 谢谢各位指正