

На правах рукописи

СМИРНОВА
Ольга Алексеевна

**ОЦЕНКА ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IV2-IVB СТАДИИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий гинекологическим отделением

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой онкологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197759, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак шейки матки (РШМ) высокоагрессивная злокачественная опухоль женской половой системы, занимающая первое место в репродуктивном возрасте. Это второй наиболее часто диагностируемый рак и третья причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями (Каприн, А.Д., 2018; F. Bray et al., 2018). По прогнозам GLOBOCAN к 2050 году заболеваемость РШМ увеличится на 50%, что диктует необходимость активно выявлять и лечить данную нозологию на ранних стадиях (Torre, L.A et al., 2017).

Низкий уровень онкологической настороженности, несмотря на наличие скрининговых программ приводит к тому, что у большинства пациенток опухоль диагностируют при распространенной форме (Новикова, Е.Г., 2017; Орлова, Р.В., 2004).

На текущий момент тактика ведения пациенток с местнораспространенным РШМ заключается в проведении радикального курса лучевой терапии на фоне еженедельного применения монокимиотерапии препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м^2 (P.G. Rose et al., 1999; Vizkeleti et al., 2015; M. Morris et al., 1999), используется также хирургический подход и комбинированные методы лечения. Несмотря на доказанную эффективность, результаты лечения остаются неудовлетворительными, более четверти женщин умирают от прогрессирования процесса в первый год после завершения лечения, рецидив в зоне облучения возникает у 10-40% больных, (Бохман, Я.В, 1997; R. Angelis et al., 2014; R. Martinez-Monde et al., 1994).

Недостаточная эффективность лечения, приводит к поиску альтернативных терапевтических комбинаций - использование предоперационной химиолучевой терапии (Максимов, С.Я, 2009; Хохлова, С.В, 2014), также активно изучается вопрос применения неoadъювантной комбинированной химиотерапии.

На протяжении многих лет рак шейки матки считался химиорезистентной опухолью. С конца 1980х годов основные исследования посвящены изучению роли различных комбинаций цитостатиков в неoadъювантном режиме с целью редукции объема первичной опухоли с

переводом ее из нерезектабельной формы в резектабельную (M. Friedlander et al., 1983).

Противоопухолевый агент или схемы цитостатической терапии на настоящий момент не унифицированы с позиций доказательной медицины. Большинство авторов считают, что лечение должно быть основано на комбинациях с использованием платиносодержащих препаратов (S. Gupta et al., 2018; L. Rydzewska et al., 2012).

С неоадьювантной целью рекомендованы 2–3 химиотерапевтических курса, предпочтительный режим - уплотненные дозы цисплатина. (Хохлова, С. В, Коломиец, Л.А, Новикова, Е.Г, 2017)

Преимуществами интенсифицированного метода являются не только локорегионарный контроль над опухолью, но и постулируемая возможность дезактивации опухолевых клеток в максимально короткие сроки, в сравнении со стандартными химиотерапевтическими режимами, улучшая тем самым отдаленные результаты лечения.

Степень разработанности темы

Долгое время РШМ рассматривался как химиорезистентное заболевание, на основании данных о низкой чувствительности к лекарственной терапии плоскоклеточных форм.

Накоплен опыт об эффективном применении платиносодержащих препаратов в качестве предоперационной терапии у пациенток с местнораспространенными формами РШМ.

Важным аспектом является также интенсивность введения и доза препарата. Впервые новый «быстрый» режим проведения неоадьювантной химиотерапии был предложен в 1990 году J.E. Sardi, в сжатые сроки был показан максимальный терапевтический ответ при сравнительно неизменившемся профиле токсичности.

Данные кохрановского метаанализа, посвященного индукционной химиотерапии при местнораспространенных формах РШМ, продемонстрировали увеличение показателей общей выживаемости на 23% ($p=0,02$), а безрецидивной выживаемости – на 25% ($p=0,008$) в группе неоадьювантной химиотерапии. Также было показано достоверное

уменьшение частоты метастазирования в регионарных лимфатических узлах и инфильтрации параметриев ($p < 0,0001$ и $p = 0,002$ соответственно). Значимое снижение показателей выживаемости было выявлено при проведении курсов неoadъювантной химиотерапии с интервалами более 14 дней ($p = 0,005$) и применении цисплатина в дозе менее 25 мг/м^2 в неделю ($p = 0,002$) (M. Lapresa et al., 2015; L. Rydzewska et al., 2012).

Текущие рандомизированные исследования пытаются определить, сможет ли лечебная комбинация химиотерапии с последующей операцией получить преимущество над стандартным химиолучевым лечением. Во всех этих исследованиях используются платиносодержащие схемы, и большинство из них включают таксаны.

Цисплатин считается самым активным лекарственным препаратом платиносодержащего ряда, с частотой клинического ответа при РШМ 20% - 50%. Большой эффект отмечается при использовании дозы из расчета 100 мг/м^2 (Cochrane Database Syst Rev., 2003; T. Thigpen et al., 1989).

Паклитаксел крайне активный препарат против ряда солидных опухолей. В терапии РШМ используют дозу из расчета 175 мг/м^2 , частота объективного ответа составляет не менее 20% (M. Yin et al., 2012).

Доксорубин является антрациклиновым антибиотиком, частота ответа при РШМ также составляет также около 20%. (H.J. Wallace et al., 1978; E. Vizza et al., 2011).

В настоящее время нет общего мнения относительно наиболее эффективной химиотерапевтической комбинации у больных местно-распространенным РШМ. Определить химиочувствительность опухоли, в том числе к платиносодержащей интенсифицированной терапии можно на основании нового клинического исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность неoadъювантной интенсифицированной платиносодержащей химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки IB2 – IIB FIGO стадии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту объективного ответа после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубицин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».
2. Определить частоту хирургического лечения после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубицин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».
3. Изучить степень патоморфологического регресса первичной опухоли после неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубицин» и по схеме «цисплатин и паклитаксел».
4. Проанализировать раннюю гематологическую токсичность неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубицин», «цисплатин и паклитаксел».
5. Проанализировать раннюю негематологическую токсичность неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии по схеме «цисплатин и доксорубицин», «цисплатин и паклитаксел».

Новизна исследования

На достаточно большом материале оценена непосредственная эффективность и токсичность схем платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате диссертационного исследования получены данные о химиочувствительности РШМ, которые могут быть применимы в клинической практике для персонализации тактики лечения.

Внедрена в клиническую практику платиносодержащая неoadъювантная дозоинтенсивная химиотерапия для лечения больных РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

Оптимизация лечения больных местно-распространенным РШМ приведет к улучшению результатов терапии, полученные данные могут быть применимы в практическом здравоохранении при планировании лечения, что позволит повысить показатели выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, обсуждены на заседании научного отделения онкогинекологии. Представлены на III Петербургском международном онкологическом Форуме «Белые Ночи – 2017» (Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 года); на Европейском конгрессе онкогинекологов ESGO'20 (Вена, Австрия, 04-07 ноября 2017 года); на конкурсе молодых ученых ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 11 апреля 2018 года); на конференции «Онкогинекология – рак шейки матки» (Москва, 23-24 марта 2018 года); на Европейском конгрессе онкогинекологов ESGO'21 (Лион, Франция, 04-06 ноября 2018 года);

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых 5 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в зарубежном издании, 3 главы в учебно-методических пособиях.

Личный вклад автора

Автор участвовала в процессе обследования и лечения всех больных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Положения, выносимые на защиту

1. Неoadъювантная платиносодержащая интенсифицированная химиотерапия является эффективной схемой лечения у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии по частоте объективного ответа, возможности выполнения радикальной операции, степени патоморфологического регресса опухоли.

2. Применение платиносодержащей интенсифицированной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии не приводит к существенным осложнениям на хирургическом и лучевом этапах лечения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 источников, из них 45 отечественных и 99 зарубежных изданий. Диссертация содержит 21 таблицу, иллюстрирована 46 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена на научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Для реализации поставленных целей и задач было проведено проспективное исследование (рисунок 1).

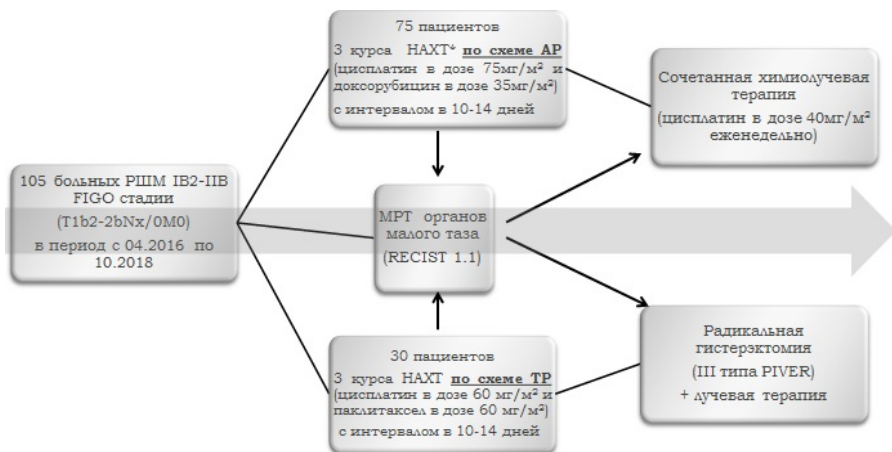


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

*НАХТ - неoadъювантная дозоинтенсивная химиотерапия

В исследование были включены первичные пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки IB2-IVB стадии (FIGO) / T1b2-2bNx,0M0 (TNM), подписавшие форму информированного согласия, возрастной категории от 19 до 70 лет,

функциональный статус по ECOG 0-1; с отсутствием выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях. Протоколы клинического исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрированы в единой базе клинических исследований.

На этапе отбора больным не позднее, чем за 4 недели до начала 1 курса интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза для оценки распространения процесса и возможности включения пациента в исследование.

В проспективном исследовании, проведенном с апреля 2016 г. по октябрь 2018 г., оценивали эффективность 3 циклов неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии: 75 пациенткам был проведен курс по схеме «АР» (цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубин в дозе 35 мг/м²) и 30 пациенткам - по схеме «ТР» (цисплатин в дозе 60 мг/м², паклитаксел в дозе 60 мг/м²).

Пациенты получали неoadъювантную химиотерапию внутривенно каждые 10-14 дней. Препараты вводили на фоне корригирующей гидратационной нагрузки (4 - 4,5 литра). В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику эметогенной токсичности. Лейкоцитопения 2, 3 степени корректировалась введением Г-КСФ, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. При достижении абсолютного числа нейтрофилов $>2,0 \times 10^9 / \text{л}$ отменяли введение Г-КСФ.

До начала и не позднее 14 дней после завершения третьего курса дозоинтенсивной химиотерапии проводилась видеофиксация состояния опухоли шейки матки с использованием специальной видеосистемы высокого разрешения.

2. Оценка клинической эффективности неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии.

Оценка проводилась при помощи МРТ органов малого таза в соответствии с критериями RECIST 1.1 через 7-10 дней после завершения 3 курса неoadъювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме, непосредственно перед хирургическим вмешательством.

Исследование выполнялось на МР-томографе с индукцией

магнитного поля 1,5Тл с использованием поверхностной радиочастотной абдоминальной катушки (Body Coil).

В специализированный протокол для шейки матки были включены T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин эхо (TSE), что позволяло дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки.

В настоящем проспективном исследовании при достижении оптимального клинического регресса опухоли через 14 дней от момента завершения 3 интенсифицированного курса неoadъювантной химиотерапии выполняли хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии III типа (River, 1974 г.) лапаротомным доступом.

При неоптимальном клиническом ответе пациентки не были оперированы и получали курс радикальной химиолучевой терапии (дистанционная лучевая терапия в сочетании с внутриволостной лучевой терапией на брахитерапевтическом аппарате с источником Иридия-192, РОД 10 Гр, СОД 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

3. Оценка непосредственной токсичности схем неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии.

Оценка непосредственной токсичности режимов ПХТ выполнялась согласно критериям NCI CTCAE 4.0.

4. Оценка результатов хирургического лечения.

При достижении оптимального клинического регресса опухоли выполняли хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии River III типа. Объем операции заключался в нижнесрединной лапаротомии, удалении матки с/без яичников, подвздошно-тазовой лимфаденэктомии, резекции бокового, переднего и заднего параметриев, а также верхней трети влагалища.

Оптимальная циторедуктивная операция (R0) определялась как объем хирургического лечения, в результате которого не определялось макро- и микроскопических проявлений остаточной опухоли.

Неоптимальная циторедукция (R1) – объем операции, при котором макроскопически видимая опухоль полностью не удалена или опухолевые клетки определяются в крае резецированного препарата в ходе гистологического исследования.

Подвздошно-тазовая лимфодиссекция включала удаление наружных, внутренних, запирательных и пресакральных групп лимфоузлов. Лимфатические узлы удалялись моноблочно и извлекались из брюшной полости в специализированных эндобегах.

5. Оценка степени патоморфологического регресса опухоли.

Общепринятой системы оценки патоморфологического регресса опухоли шейки матки и регионарных лимфатических узлов в ответ на неoadьювантную химиотерапию на сегодняшний день не существует.

С целью адекватного стадирования и полноценной оценки резидуальной опухоли шейки матки определялись размеры, глубина инвазии и степень распространения процесса, состояние параметриев и хирургического края резекции.

При проведении настоящего исследования нами были определены 3 возможных варианта патоморфологического ответа (таблица 1).

Таблица 1 – Виды лечебного патоморфоза опухоли шейки матки

Патоморфологический регресс опухоли	Морфологическая характеристика
Полный регресс pCR=pT0N0=pTisN0	Опухолевые клетки инвазивного рака отсутствуют.
Частичный регресс (различной степени выраженности)	Цитологические изменения: дистрофия (кариопикноз, кариолизис, гомогенизация ядерного хроматина), апоптоз, некроз опухолевых клеток. Кератинизация опухолевых клеток с формированием «жемчужин». Стромальные изменения: очаги фиброза, склероза. Вторичные изменения: воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов.
Регресс отсутствует	При сравнении опухоли до и после лечения цитологические и стромальные изменения не выявлены.

6. Оценка непосредственных результатов лечения.

Оценка непосредственных результатов проводилась на основании данных лучевых методов обследования (МРТ органов малого таза, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием), выполненных через 1,5 месяца после завершения лечебной программы.

7. Статистическая обработка данных.

Данные пациентов, включенных в исследование, были взяты из историй болезни и амбулаторных карт. Статистическая обработка данных выполнена с применением таблиц «Microsoft Excel» и программы «Statistica for Windows» v.10.0, StatSoft Inc. (США).

Полученные данные оценивали с применением непараметрических статистических методов.

Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика обследованных больных

За период с апреля 2016 г. в исследование были включены 105 первичных пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного РШМ IB2-IB3 стадии (FIGO)/T1B2-2BNX/0M0 (TNM).

Общее состояние всех больных до начала терапии было расценено как «0» по шкале ECOG. Средний возраст больных в группе «цисплатин и доксорубин» составил 44 года (27-63), в группе «цисплатин и паклитаксел» 39,9 лет (28-59).

На рисунке 2 представлены данные о первичном стадировании больных, в обеих группах превалировала IB FIGO стадия.

В группе «AP» частота встречаемости плоскоклеточного рака составила 94,6% (71 случай из 75), аденокарцинома - 5,3% (4 случая из 75). Степень дифференцировки опухоли распределилась следующим образом:

высокодифференцированная	–	9,3%	(7 из 75 случаев),
умереннодифференцированная	–	64%	(48 из 75 случаев),
низкодифференцированная	–	26,7%	(20 из 75 случаев).

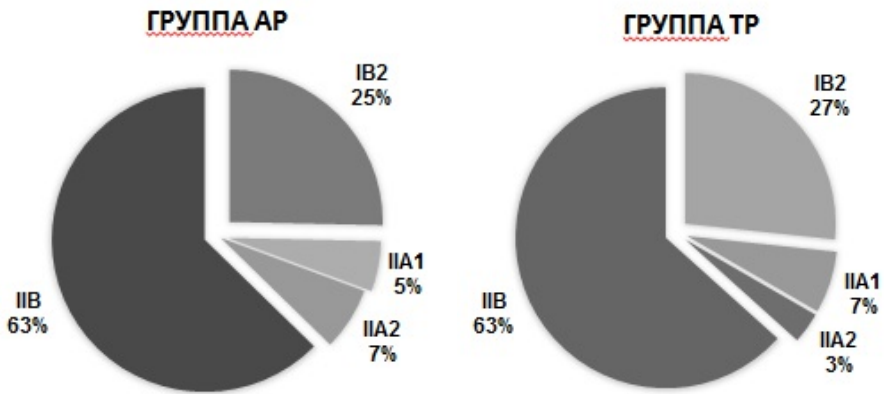


Рисунок 2 – Распределение больных РШМ по стадиям заболевания (FIGO) в исследуемых группах.

В группе «TP» случаи плоскоклеточного рака составили 80,0% (24 из 30 наблюдений), аденокарцинома выявлена в 20,0% (6 из 30 наблюдений). Высокодифференцированная опухоль зафиксирована в 13,4% (4 случая из 30), умереннодифференцированная – 66,7% (20 случаев из 30), низкодифференцированная – 20% (6 из 30 наблюдений).

Наиболее часто в обеих группах регистрировался умереннодифференцированный плоскоклеточный рак.

У 3 больных (4%) из группы «AP» и 1 больной (3,3%) из группы «TP» выявлены первично-множественные опухоли. Спектр полинеоплазий был представлен лимфогранулематозом, раком щитовидной железы, IPMN поджелудочной железы, пигментной меланомой. У 2 больных (2,7%) из группы «AP» и у 1 больной (3,3%) из группы «TP» диагностированы первично-множественные синхронные опухоли, у одной пациентки (1,3%) из группы «AP» – первично-множественная метакронная опухоль. Синхронные опухоли представлены пигментной меланомой, раком щитовидной железы, IPMN поджелудочной железы, метакронная – лимфогранулематозом.

Исследуемые группы однородны по возрасту, стадии заболевания, числу первично-множественных опухолей, сопутствующей патологии ($p=0,65$, критерий Краскела-Уоллиса).

Анализ клинической эффективности неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии

На фоне проведенного дозоинтенсивного лечения объективный ответ у больных из группы «АР» составил 84% (63 из 75 случаев), в группе «ТР», составил 56,7% (17 из 30 больных).

В Таблице 2 представлены данные клинической эффективности в группах неоадьювантной дозоинтенсивной химиотерапии. В группе «АР» частичный и объективный ответ встречались достоверно чаще в сравнении с группой «ТР» ($p=0,0379$ и $p=0,0049$ соответственно, двусторонний критерий Фишера). Стабилизация опухолевого процесса регистрировалась в 5 раз чаще в группе «ТР» в сравнении с группой АР ($p=0,0002$, двусторонний критерий Фишера).

Таблица 2 – Клиническая эффективность исследуемых схем химиотерапии

Показатель	АР n=75, %	ТР n=30, %	P, двусторонний критерий Фишера
Полный ответ (ПО)	8 (10,7%)	2 (6,7%)	0,7207
Частичный ответ (ЧО)	55 (73,3%)	15 (50,0%)	0,0379
Объективный ответ (ПО+ЧО)	63 (84%)	15 (56,7%)	0,0049
Стабилизация	6 (8,0%)	12 (40,0%)	0,0002

Результаты хирургического лечения

В группе «АР» хирургическое лечение проведено у 66 (88%) больных из 75: оптимальные циторедуктивные операции (R0) - у 59 пациенток (78,7%), неоптимальные (R1) – у 1 пациентки (1,3%), у 6 пациенток (8,0%) выполнена тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования.

В группе «ТР» хирургический этап лечения выполнен у 24 (80%) больных из 30: оптимальные (R0) циторедуктивные операции у 23 пациенток (76,7%) из 30, неоптимальных вмешательств не было, у 1 пациентки (3,3%) как этап хирургического стадирования выполнена тазовая лимфодиссекция (рисунок 3).

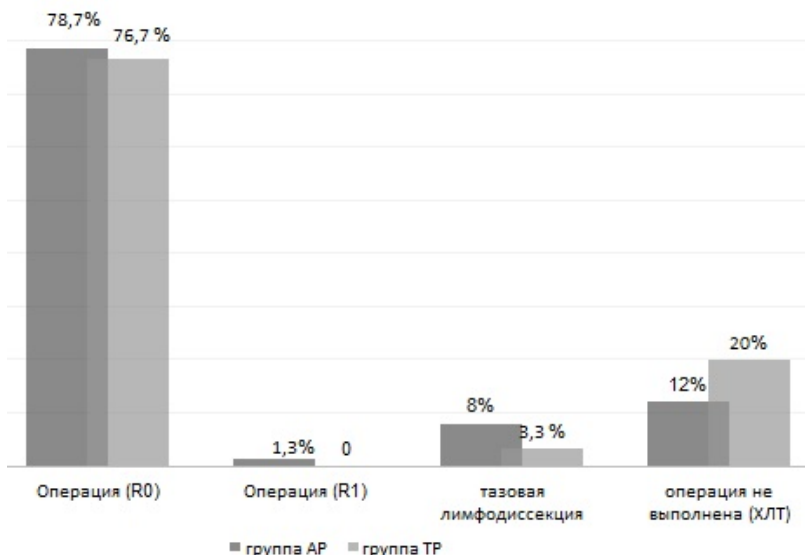


Рисунок 3 – Хирургическое лечение в исследуемых группах.
 *ХЛТ - химиолучевая терапия

Пациенты после хирургического стадирования, а также неоперированные больные были направлены на радикальный курс химиолучевой терапии

После хирургического этапа больные продолжали лечение: при негативных лимфатических узлах после радикального хирургического вмешательства был проведен стандартный курс дистанционной конформной лучевой терапии на аппарате ЛУЭ «СЛ-75-5» РОД 2 Гр, до СОД 46-50 Гр на малый таз и тт. В, при выявлении метастатического поражения или нерадикальном хирургическом лечении - курс химиолучевой терапии (дистанционная лучевая терапия в сочетании с внутриволостной лучевой

терапией на брахитерапевтическом аппарате с источником Иридия-192, РОД 10 Гр, СОД 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации препаратом цисплатин в дозе 40 мг/м²).

Анализ степени патоморфологического регресса опухоли

Степень патоморфологического ответа опухоли в группе «АР» оценена у 66 больных (60 пациентов после радикальной гистерэктомии RIVER III, 6 пациентов после тазовой лимфодиссекции) и составила 89,4%. Полный регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR) у 7 (10,6%) пациенток.

В группе «ТР» лечебный патоморфоз оценен у 24 больных (23 пациента после радикальной гистерэктомии RIVER III, 1 пациент после тазовой лимфодиссекции) и составил 79,2%. У 4 (16,7%) пациенток регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом.

У 7 (10,6%) больных из группы «АР» и у 5 (20,8%) больных из группы «ТР» морфологических признаков ответа первичной опухоли на дозоинтенсивное химиотерапевтическое лечение выявлено не было.

В связи с проведением курса конкурентной ХЛТ у 6 пациенток из группы «ТР» и у 9 пациенток из группы «АР» патоморфологический регресс не оценивался.

В группе «АР» неполный регресс опухоли на проведенное лечение встречался в 1,2 раза чаще, чем в группе «ТР» (78,8% против 62,5% соответственно, $p=0,001$, критерий Фишера).

При анализе частоты полных лечебных патоморфозов значимых различий между группами выявлено не было (10,6% против 16,7% соответственно, $p>0,05$, критерий Фишера). Полный патоморфологический ответ наблюдался только при стадиях IB2, IIB FIGO.

При анализе оптимального (полный + неполный) патоморфологического регресса ответ на проведенное лечение в группе «АР» встречался чаще, чем в группе «ТР» (89,4% против 79,2% соответственно, $p=0,08$, критерий Фишера, таблица 3).

Таблица 3 – Патоморфологический ответ первичной опухоли на дозоинтенсивное химиотерапевтическое лечение в зависимости от стадии FIGO

Стадия FIGO, TNM	AP (n=66)		TP (n=24)			
	число больных	патоморфологический ответ	число больных	патоморфологический ответ		
IB2 (T1B2NX/0 M0)	19	полный	3	8	полный	2
		неполный	14		неполный	4
		отсутствует	2		отсутствует	2
IIA1 (T2a1NX/0 M0)	2	полный	0	2	полный	0
		неполный	2		неполный	1
		отсутствует	0		отсутствует	1
IIA2 (T2a2NX/0 M0)	4	полный	0	0	полный	0
		неполный	3		неполный	0
		отсутствует	1		отсутствует	0
IV (T2BNX/0 M0)	41	полный	4	14	полный	2
		неполный	33		неполный	10
		отсутствует	4		отсутствует	2

У всех пациенток с прогрессированием и рецидивом заболевания после дозоинтенсивной индукционной химиотерапии по схеме «AP» морфологический тип опухоли был представлен низкодифференцированным плоскоклеточным раком. У единственной пациентки с прогрессированием из группы «TP» - умереннодифференцированным плоскоклеточным раком.

Анализ токсичности неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии

В группе AP проанализирована токсичность 226 курсов неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии среди 75 пациентов. Гематологическая токсичность была умеренной (1 и 2 степени) и обратимой, наиболее часто проявлялась в виде анемии (23,4%), лейкопении (29,1%), нейтропении (26,4%).

Нейтропения 3 степени была выявлена в 1,3% (3 из 226 случаев).
Случаев фебрильной нейтропении выявлено не было.

В группе «ТР» анализирована токсичность 90 курсов неoadъювантной интенсифицированной химиотерапии среди 30 пациентов.

Гематологическая токсичность во всех случаях была умеренно выраженной и обратимой, наиболее часто была представлена анемией (21,1%) и лейкопенией (11,1%) нейтропенией (13,3%). Случаев тромбоцитопении, а также токсичности 3,4 степени выявлено не было.

При анализе анемии отклонения чаще выявлялись в группе АР (23,4% против 21,1% соответственно, $p=0,56$, критерий Манни-Уайта). Лейкопения также встречалась достоверно чаще в группе АР (29,1% против 11,1% соответственно, $p=0,0005$, критерий Манни-Уайта), нейтропения диагностировалась значимо чаще в группе АР (26,4% против 13,3% соответственно, $p=0,009$, критерий Манни-Уайта, рисунок 4).

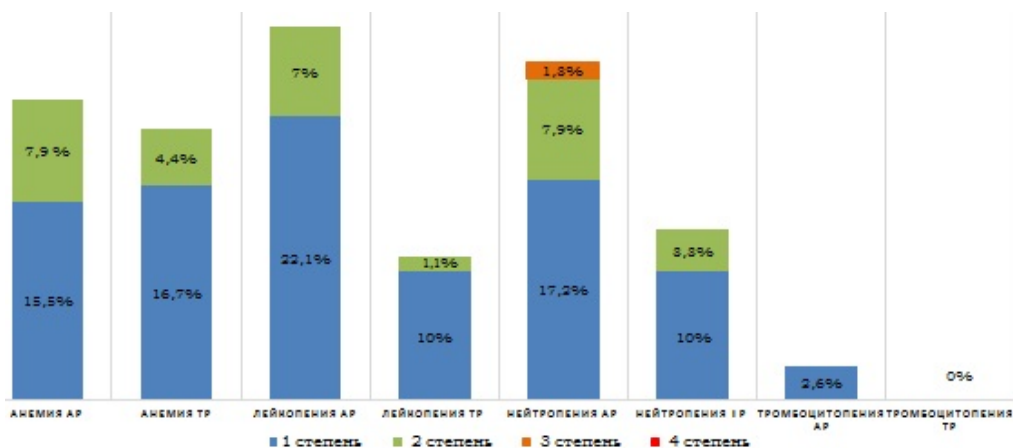


Рисунок 4 – Гематологическая токсичность по числу курсов интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах (n=316).

Негематологическая токсичность в исследуемых группах в основном проявлялась эметогенной токсичностью 1 степени (48,7% в группе «АР», 55,5% в группе «ТР», $p>0,05$, критерий χ^2), кожной алопецией 1, 2 степени

(60,2% в группе «АР» и в 12,5% в группе «ТР», $p=0,0000$, критерий χ^2). Токсичность 3 степени не регистрировалась.

Сравнение негематологической токсичности 1, 2 степени в исследуемых группах представлено на рисунке 5 ($p>0,05$, критерий χ^2).

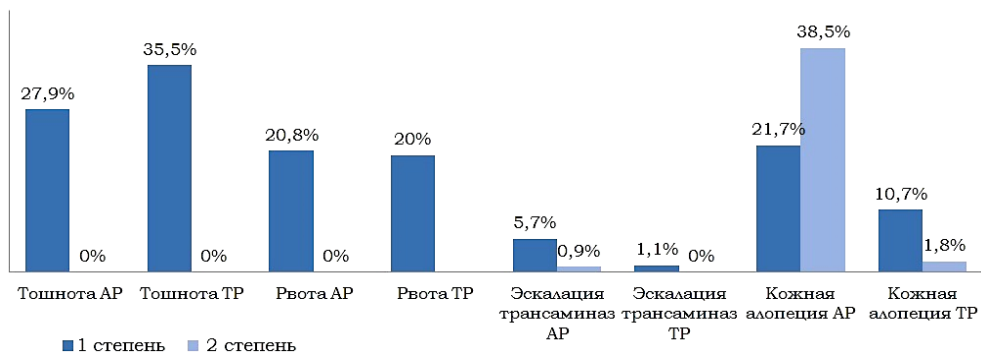


Рисунок 5 – Негематологическая токсичность 1, 2 степени по числу курсов интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах (n=316).

Непосредственные результаты лечения

Показатели безрецидивного периода исследованы у всех пациенток (n=105). За период наблюдения зарегистрировано 9 событий: 7 случаев прогрессирования заболевания (из них 2 летальных исхода), 4 рецидива.

В группе «АР» период наблюдения составил 16,7 месяцев (от 3 до 29 месяцев), в группе «ТР» – 9,1 месяц (от 2,8 до 12,7 месяцев).

За период наблюдения в группе АР зарегистрировано 6 случаев прогрессирования заболевания: через 2 месяца (в виде появления отдаленных метастатических очагов), через 4,7 месяцев (в виде увеличения регионарных лимфатических узлов, канцероматоза брюшины), через 6,1 месяцев (в виде продолженного роста первичной опухоли, появления отдаленных метастатических очагов), через 8,3 месяцев (в виде появления опухолевого узла в культе вагины, отдаленных метастатических очагов),

через 8,4 месяцев (в виде регионарной лимфаденопатии), через 9 месяцев (в виде появления отдаленных метастатических очагов).

За период наблюдения в группе «ТР» зарегистрирован 1 случай прогрессирования заболевания: через 2,8 месяцев (в виде продолженного роста первичной опухоли).

Наиболее часто рецидив заболевания был выявлен в сроки до 12 месяцев после завершения лечения. При анализе рецидивов по анатомической локализации с равной частотой встречалось солитарное поражение культи вагины (2 больных, 2,7%) и регионарных лимфоузлов (2 больных, 2,7%).

ВЫВОДЫ

1. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1. на интенсифицированную неоадьювантную химиотерапию у больных в группе «цисплатин и доксорубин» составил 84%, в группе «цисплатин и паклитаксел» 56,7% ($p=0,0049$).
2. Использование неоадьювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме обеспечило возможность выполнения хирургического вмешательства в 80% случаев в группе «цисплатин и доксорубин» и 76,7% случаев в группе «цисплатин и паклитаксел» ($p>0,05$).
3. Оптимальный (полный + неполный) патоморфологический регресс опухоли в группе «цисплатин и доксорубин» зафиксирован в 89,4%, в группе «цисплатин и паклитаксел» 79,2% ($p=0,08$). Неполный регресс составил 78,8% против 62,5% соответственно ($p=0,001$).
4. Гематологическая токсичность при использовании неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии была умеренной и обратимой. В группе AP в 23,4% была представлена анемией, в 29,1% лейкопенией и в 26,4% нейтропенией, в группе TP в 21,1%, 11,1% и 13,3% соответственно. Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было.
5. Негематологическая токсичность при использовании неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии регистрировалась 1-2 степени, характеризовалась эметогенным эффектом в 48,7% в группе AP и в 55,5% в группе TP, кожной алопецией в 60,2% в группе AP и в 12,5% в группе TP. Аллергических и неврологических реакций зафиксировано не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Неoadъювантная платиносодержащая дозоинтенсивная химиотерапия характеризуется высокой эффективностью и может быть использована в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки IB2-IIВ FIGO стадии.
- Дозоуплотненный режим химиотерапии не приводит к периоперационным осложнениям, обеспечивая высокие показатели операбельности, и может быть рекомендован больным местно-распространенным раком шейки матки IB2-IIВ FIGO стадии.

Результаты диссертационной работы могут лечь в основу планирования многоцентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности комбинированной платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки для получения данных со значимым доказательным уровнем для последующей индивидуализации лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Берлев, И.В. Дозоинтенсивная неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки: опыт и перспективы / И.В. Берлев, Н.Э. Бондарев, А.Ф. Урманчеева, Н.А. Микая, А.В. Мищенко, А.С. Петрова, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, В.О. Башлык, Е.А. Ульрих, К.Д. Гусейнов, Е.Г. Бежанова, Г.Б. Мкртчян, Е.А. Некрасова, О.А. Смирнова // Вопр. онкологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 614-621.
2. Смирнова, О.А. Непосредственные результаты неоадьювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки / О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, Н.А. Микая, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев // ДОКТОР.РУ. – 2018. – № 2. – С. 69-74.
3. Смирнова, О.А. Опыт применения неоадьювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки: одноцентровое нерандомизированное контролируемое проспективное исследование / О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, А.С. Петрова, К.Д. Гусейнов, Н.А. Микая, А.С. Артемьева, Т.В. Городнова, Е.А. Некрасова, О.Е. Лавринович, В.О. Башлык, А.О. Нюганен, А.В. Абрамова, А.А. Сидорук, Е.А. Ульрих, Т.Ю. Семиглазова, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев // Фарматека. – 2018. – № 6. – С. 66-73.
4. Смирнова, О.А. Оценка эффективности неоадьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки / О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, Е.А. Ульрих, Н.А. Микая, А.С. Петрова, А.В. Абрамова, А.О. Иванцов, Т.В. Городнова, Е.А. Некрасова, О.Е. Лавринович, А.А. Сидорук, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14. – С. 50-58.

5. **Ульрих, Е.А.** Возможности лекарственной терапии при метастатическом/рецидивном раке шейки матки / Е.А. Ульрих, Т.Ю. Семиглазова, Д.И. Халимбекова, **О.А. Смирнова**, Д.Г. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Фарматека. – 2018. – № 12. – С. 29-32.
6. **Смирнова, О.А.** Рак шейки матки. Неoadъювантное лечение рака шейки матки: учеб. -метод. пособие / О.А. Смирнова, К.Д. Гусейнов, А.В. Абрамова, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев. – СПб.: Эко-вектор, 2018. – С. 332-355.
7. **Смирнова, О.А.** Рак шейки матки. Рак шейки матки: заболеваемость, смертность, выживаемость: учеб. -метод. пособие / О.А. Смирнова, А.Ф. Урманчеева, О.Е. Лавринович, В.М. Мерабишвили. – СПб.: Эко-вектор, 2018. – С. 10-17.
8. Тарасов, А.В. Непосредственные результаты неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии доксорубицином и цисплатином в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки / А.В. Тарасов, А.А. Вахитова, **О.А Смирнова**, Н.Э. Бондарев // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины –2018: сб. тез. LXXIX науч.-практ. конф. (с междунар. участием). – СПб., 2018. – С. 96.
9. Урманчеева, А.Ф. Рак шейки матки. Лекарственная терапия рака шейки матки: учеб. -метод. пособие / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, **О.А. Смирнова**. – СПб.: Эко-вектор, 2018. – С. 371-388.
10. Bondarev, N. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy in combined treatment of in locally advanced cervical cancer: experience and prospects / N. Bondarev, I. Berlev, N. Mikaya, **O. Smirnova**, E. Bezhanova, A. Mishchenko, K. Guseynov, A. Sidoruk, H. Mkrtchyan, E. Nekrasova,

E. Ulrikh, A. Urmancheeva // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2017. – Vol. 27, Suppl. 4. – P. 884.

11. **Smirnova, O.** The clinical outcomes of neoadjuvant dose-dense doxorubicin-cisplatin chemotherapy in combined treatment of locally-advanced cervical cancer / O. Smirnova, N. Bondarev, E. Ulrikh, N. Mikaya, O. Lavrinovich, A. Petrova, I. Meshkova, A. Mischenko, A. Artemyeva, A. Urmancheeva, I. Berlev // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 252.

Выражаю глубокую признательность и благодарность руководителю диссертационной работы: заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Игорю Викторовичу Берлеву за постоянное внимание и содействие при выполнении работы.

Сердечно благодарю за помощь в работе ведущего научного сотрудника отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора Урманчееву Адель Федоровну, научного сотрудника отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Ульрих Елену Александровну.

Искренне признательна заведующему отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, к.м.н. Николаю Александровичу Микая, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, д.м.н., профессору Светлане Александровне Кулевой, заведующей научным отделом – ведущему научному сотруднику научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, д.м.н. Татьяне Юрьевне Семиглазовой за огромную помощь в выполнении диссертации.

Отдельная благодарность за помощь в работе сотрудникам научного отделения онкогинекологии, сотрудникам патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.