

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Орловой Рашиды Вахидовны
на диссертацию Смирновой Ольги Алексеевны
на тему: «Оценка интенсифицированных режимов неoadьювантной
химиотерапии рака шейки матки IB2-IIВ стадии», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 –
онкология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. По данным всемирной статистической службы GLOBOCAN РШМ занимает 4-е место в структуре злокачественных новообразований, уступая «пальму первенства» таким злокачественным заболеваниям, как рак молочной железы, колоректальный рак и рак легкого. Необходимо отметить, что активное внедрение программ раннего выявления в развитых странах привело к снижению показателей смертности от этого заболевания, а профилактическая вакцинация от ВПЧ приводит уже к ожидаемому снижению заболеваемости. Однако, в странах, где недостаточный охват населения программами раннего выявления, отмечается тенденция к нарастанию случаев РШМ местно-распространенной или метастатической стадий среди женщин моложе 30 лет .

Основными стандартными методами противоопухолевого лечения местно-распространенной стадии РШМ на сегодняшний день являются сочетанная химиолучевая терапия (сочетание лучевой терапии и еженедельного введения цисплатина 40 мг/кв.м) и хирургическое лечение. При стадиях IB2 , IIA2 и IIB (с вовлечением параметрия) допускается возможность хирургического вмешательства как на первом этапе с последующей адьювантной химиотерапией, так и после неoadьювантной химиотерапии (2-3 цикла). Но,

несмотря на проведение комбинированного лечения, практически у половины больных возникает локальный рецидив, а отдаленные метастазы регистрируются у 1/3 пролеченных больных. Так, по данным разных авторов отмечено, что диссеминация опухолевого процесса в первый год после радикального лечения является причиной смерти у 20-25% больных и коррелирует с увеличением стадии. В связи с этим, для улучшения результатов лечения местно-распространенной стадии РШМ проводится поиск новых подходов в противоопухолевом лечении данной категории больных.

Так попытки к использованию повышенных доз облучения привели как к уменьшению частоты местных рецидивов, так и к лучевому повреждению тканей малого таза, которые в последующем приводят к ограниченному использованию противоопухолевой терапии.

Последние десятилетия ведутся активные научные поиски, посвященные разработке различных подходов к лечению больных местно-распространенным РШМ с включением неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Результаты достаточно большого количества исследований привели к некоторой стандартизации НАХТ при РШМ: наиболее эффективны комбинации препаратов на основе платины с паклитакселом или ифосфамидом, чем использование этих цитостатиков в монорежиме, с оптимальным количеством циклов – 2-3 с интервалом 3 недели. Кроме того, был проведен Кохрановский мета-анализ оценки эффективности индукционной химиотерапии при местно-распространенных формах РШМ, результаты которого демонстрируют увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости – на 25% ($p=0,02$ и $p=0,008$ соответственно), уменьшение частоты метастазирования в регионарных лимфатических узлах и инфильтрации параметриев ($p<0,0001$ и $p=0,002$ соответственно) при использовании различных режимов предоперационной химиотерапии.

Однако, рекомендации по выбору оптимальной схемы НАХТ, использованию интенсивных доз и режимов введения цитостатиков до сих пор неоднозначны. В связи с этим, изучение эффективности различных

терапевтических схем и режимов у пациенток с местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии является высокоактуальным.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В диссертационном исследовании оценена эффективность и токсичность схем платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у больных (n=105) местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии, получавших лечение в период с 2016 г. по 2018 г в ГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Выполнен анализ результатов лечения (оценена частота объективного ответа, частота хирургического лечения, степень патоморфологического регресса опухоли, токсичность) при применении схем химиотерапии на основе комбинации алкилирующего агента цисплатина с антрациклиновым антибиотиком - доксорубицином или паклитекселом – препаратом из группы таксанов. Данный анализ в рамках диссертационной работы выполнен на территории РФ впервые, что обеспечивает научную новизну и потенциальную практическую значимость исследования.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывают сомнений, поскольку они основаны на достаточном по объему клиническом материале.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационной работы имеют практическую и научную значимость. Во-первых, в результате исследования получены данные о химиочувствительности РШМ к нестандартному режиму ХТ с включением антрациклинового антибиотика – доксорубицина. Показано, что использование схемы AP приводит к более высокой частоте объективного ответа по сравнению со стандартной схемой ХТ с включением паклитаксела (ОО 84% против 56,7%, соответственно) при равной токсичности. Безусловно этот факт позволяет рекомендовать использование схемы AP в клинической практике при выборе

лекарственной терапии РШМ. Кроме того, показана эффективность и приемлемый профиль токсичности неоадьювантной химиотерапии AP и TP в 2-х недельном режиме у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертация Смирновой О.А. построена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста. Работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 46 рисунками. Библиографический указатель включает 144 отечественных и зарубежных источников.

Во введении диссертации автор обосновывает актуальность исследования, однако, ссылается на прогноз увеличения заболеваемости раком шейки матки на 50% по данным GLOBOCAN, но не акцентирует внимание на том, что данный прогноз актуален только для малоразвитых стран, в то время, как для развитых государств ожидается наоборот снижение заболеваемости в связи с массовым внедрением вакцинации от ВПЧ.

Автором сформулированы цель и задачи, степень разработанности темы, научная новизна и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности результатов.

Необходимо отметить, что второй пункт в «Основные положения о защите» не отражен ни в задачах исследования, ни в результатах исследования, ни в выводах, т.к. не изучался в рамках этого диссертационного исследования.

Не стандартным является то, что во введении представлены данные по изученным материалам и использованным методикам.

Первая глава (обзор литературы) выглядит достаточно громоздкой, занимает более 1/3 всей диссертации (47 страниц из 132), состоит в основном из разбора однотипным клинических исследований, как зарубежных, так и

отечественных, посвященных НАХТ местно-распространенного рака шейки матки с примерно одинаковым дизайном и результатами. Из предоставленного материала складывается впечатление, что для достоверной оценки эффективности НАХТ при данной локализации и для внедрения в дальнейшем стандарты лечения на сегодняшний день не хватает крупного многоцентрового рандомизированного исследования с хорошим дизайном. *Поэтому этот анализ данных не дает возможность в полной мере определить актуальность поставленных задач, полученных результатов и выводов. Но в то же время показывает актуальность выбранной темы, так как действительно большое количество исследований посвящено данному вопросу.*

В обзоре литературы не указано научное подтверждение выбора исследователем тех или иных химиопрепаратов и режимов введения. Если эффективность препаратов платины и паклитаксела при раке шейки матки не вызывает сомнений, то эффективность доксорубицина не столь очевидна и данного препарата нет в стандартах лечения при данной локализации (согласно рекомендациям NCCN version 2019).

Во **второй главе** (клиническая характеристика обследованных больных) изложена общая характеристика больных. В диссертацию вошли данные о 105 пациентках, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2018 гг. с морфологически верифицированным диагнозом РШМ местно-распространенной стадии. Дизайн исследования предполагал разделение больных на 2 группы в зависимости от проведенной схемы НАХТ: ТР или АР по 3 введения с интервалом 2 недели с последующим обследованием и проведением хирургического или химиолучевого лечения. *Недостатком дизайна исследования являются:*

- неравноценное разделение больных в группы по схемам НАХТ (75 пациентов по схеме АР против 30 пациентов по схеме ТР), что при небольшой выборке может исказить статистические результаты;
- взята достаточно разрозненная группа по стадии от ІВ2 до ІІВ (при определении стандартов эти стадии разделены по тактике лечения);

- взята группа с клиническим статусом регионарных л/узлов - Nx, что затрудняет оценку эффективности в последующем НАХТ в группе больных, которые не прооперированы. В то же время в литературном обзоре автор указывает о важности стадирования лимфатических узлов, так как этот фактор является крайне важным независимым фактором прогноза при проведении НАХТ.
- не представлены критерии отбора больных после проведенной НАХТ на оперативное лечение или сочетанную химиолучевую терапию.

Использованные режимы НАХТ скорее всего являются не интенсивными с точки зрения использованной дозы, а кратности и частоты введения – не каждые 3 недели, а каждые 2 недели введения. Так указанные дозы химиопрепаратов при интервале 10-14 дней не выше, а даже несколько ниже стандартных доз при пересчете на одну неделю лечения. Сравнение интенсивности дозы режимов НАХТ в данном исследовании и в стандартных режимах представлены в таблице 1. Исходя из этих расчетов режимы НАХТ, используемые в исследовании, нельзя считать дозоинтенсивными.

Таблица 1- Сравнение интенсивности дозы в исследуемых и стандартных режимах ХТ

Режим НАХТ в исследовании	Стандартный режим*
Цисплатин 60 мг/м ² каждые 2 недели (=30 мг/м ² в пересчете на 1 неделю)\ Паклитаксел 60 мг/м ² каждые 2 недели (=30 мг/м ² в пересчете на 1 неделю)	Цисплатин 100 мг/м ² каждые 3 недели (=33 мг/м ² в пересчете на 1 неделю) Паклитаксел 175 мг/м ² каждые 3 недели (=58,3 мг/м ² в пересчете на 1 неделю)
Цисплатин 75 мг/м ² каждые 2 недели (=25 мг/м ² в пересчете на 1 неделю) Доксорубицин 35 мг/м ² каждые 2 недели (=17,5 мг/м ² в пересчете на 1 неделю)	Цисплатин 100 мг/м ² каждые 3 недели (=33 мг/м ² в пересчете на 1 неделю) Доксорубицин 60 мг/м ² каждые 3 недели (=20 мг/м ² в пересчете на 1 неделю)

*стандартный режим при других злокачественных опухолях

Возможно в связи с этим, автором часто употребляются различные варианты характеристик режимов НАХТ: «дозоинтенсивный», «дозоуплотненный», «интенсифицированный».

В работе указано, что химиопрепараты вводились на фоне коррегирующей гидратационной нагрузки (4-4,5 л). Однако, используемые дозы цитостатиков в данном исследовании, в частности Цисплатина, не высокие и не требуют выраженную пре- и постгидратацию. Объем инфузий 4-4,5 л используется при стандартной разовой дозе Цисплатина (100 мг/м²). Поэтому данная профилактическая мера являлась излишней и не обоснованной.

Так же стоит отметить, что в исследование были включены пациентки с первично-множественными опухолями – как синхронными, так и метастатическими (4% группа AP и 3,3% группа TP). Лечение таких больных, как правило, носит сложный, мультидисциплинарный характер и, несомненно, вносит свой вклад в показатели выживаемости. Несмотря на то, что доля таких больных не велика в данном случае, но учитывая изученную выборку в представленном клиническом исследовании, их включение могло негативно сказаться на достоверности полученных результатов.

В **третьей главе** доложены основные результаты данной работы на основании объективных, инструментальных, лабораторных методов исследования.

1. Проведен анализ клинической эффективности НАХТ местно-распространенной стадии рака шейки матки по критериям RECIST 1.1. Выявлена более высокая частота объективного ответа в группе AP по сравнению с группой TP. Однако, как упоминалось ранее, доза наиболее эффективного препарата при лечении рака шейки матки Цисплатина в группе AP выше, чем в группе TP. Возможно, наиболее лучшие результаты в группе AP связаны с более высокой дозой Цисплатина.
2. Проведен анализ результатов НАХТ, который привел к хирургическому лечению. Сделаны выводы, что при использовании схем химиотерапии AP и TP в НАХТ не различались по частоте выполненных операций (78,7% против 76,7%,

соответственно) и проведенному в последующем объему хирургического лечения.. В настоящем исследовании хирургическое лечение выполнялось в объеме радикальной пангистерэктомии III типа лапаротомным доступом. В группе больных, получающих НАХТ по схеме AP в небольшом проценте случаев (1,3%) выполнена R1 резекция.

Однако, не совсем ясно, что вкладывает автор в понятия «оптимального» и «неоптимального» клинического ответа, и по каким критериям отбирались больные для хирургического лечения в обеих группах (не учитывая случаи отказа пациенток от радикального хирургического лечения). В частности, в группе НАХТ по схеме AP радикальное хирургическое лечение проводилось только в случаях полного или частичного ответа, всем остальным был предложен радикальный курс ХЛТ. В то же время в группе НАХТ по схеме TP радикальное хирургическое лечение проводилось как в случае полного и частичного объективного ответа, так и в ряде случаев стабилизации заболевания. То есть сделанный вывод об однородности групп по частоте хирургического лечения не совсем корректен, так как не было унифицированного подхода в выборе того или иного метода лечения после проведенной НАХТ.

В результаты хирургического лечения наравне с R0 и R1 циторедуктивными операциями включена группа больных, которым проводилась тазовая лимфодиссекция как этап хирургического стадирования: 8% пациенткам после НАХТ по схеме AP, 3,3% пациенткам после НАХТ по схеме TP. Однако, это не являлось методом лечения для данных больных, основным лечением в данном случае было последующее химиолучевое лечение по радикальной программе. Поэтому включать данную категорию больных в общее число пациентов, получивших хирургическое лечение, не совсем верно.

3. В результате проведенной НАХТ проанализирована частота и степень патоморфологического ответа опухоли. Следует отметить, что данные показатели были оценены у большинства больных, включенных в исследование: у 89,4% в группе НАХТ по схеме AP, у 79,2% в группе НАХТ по схеме TP. Автор в работе указывает на использование в оценке три возможные степени

патоморфологического ответа: полный, неполный и отсутствие ответа (стр. 15, Табл. 3 Автореферат). Так же в работе фигурирует другая формулировка этих трех степеней: полный регресс, частичный регресс и регресс отсутствует (стр. 9, Табл. 1 Автореферата), что является несоответствием терминологии. В таблице 1 представлены морфологические характеристики той или иной степени лечебного патоморфоза, однако, к сожалению, автором не указана классификация, по которой они оценивались (ни в данной главе, ни в материалах и методах). Кроме того, в связи с проведением курса конкурентной ХЛТ у 6 пациенток из группы «ТР» и у 9 пациенток из группы «АР» патоморфологический регресс не оценивался.

4. Проведен анализ токсичности НАХТ. Все виды встречаемой токсичности разумно разделены на две большие группы: гематологическая и негематологическая токсичность.

Кроме того, хотелось бы отметить, что в данной главе употреблены не общепринятые онкологические термины. А именно:

- эскалация билирубина, креатинина и других показателей (стр. 89)
- кожная алопеция (стр. 87)
- ранняя гематологическая токсичность

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что частота встречаемости нежелательных явлений невелика и степень выраженности их незначительна. На стр. 7 автореферата указана проводимая коррекция лейкоцитопении 2-3 степени, которое заключалось в введение Г-КСФ, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. При этом случаев фебрильной нейтропении не встречалось. Данная тактика применения Г-КСФ не соответствует международным и отечественным рекомендациям по поддерживающей терапии в онкологии. Кроме того, в содержании диссертации использование Г-КСФ не указано.

5. Проведена оценка безрецидивной выживаемости, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у всех больных (n=105). Выбран различный период наблюдения в двух рандомизированных группах: 16,7 мес в

группе НАХТ по схеме AP, 9,1 мес в группе НАХТ по схеме TP, в виду чего сравнение показателей выживаемости между этими двумя группами представляется сомнительным. Несмотря на это резюме, непосредственные результаты на стр. 101 соответствует полученным результатам в ходе статистической обработки данных, хоть и показатели не достигли статистической значимости.

Выводы диссертации объективны, вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации не в полной мере соответствуют результатам и выводам данной работы. В частности, для внедрения рекомендаций по использованию платиносодержащих режимов НАХТ в комбинированном лечении больных раком шейки матки местно-распространенной стадии необходимо проведение широкомасштабных исследований, доказывающих превосходство нового подхода в показателях выживаемости по сравнению со стандартным лечением. Поэтому, исходя из результатов данной работы, на сегодняшний день невозможно дать рекомендации для практического применения НАХТ в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки.

Однако, в результате исследования получены данные о химиочувствительности РШМ к нестандартному режиму ХТ с включением антрациклинового антибиотика – доксорубина. Показано, что использование схемы AP приводит к более высокой частоте объективного ответа по сравнению со стандартной схемой ХТ с включением паклитаксела (ОО 84% против 56,7%, соответственно) при равной токсичности. Безусловно этот факт позволяет рассмотреть использование схемы AP в клинической практике при выборе лекарственной терапии РШМ. Кроме того, показана эффективность и приемлемый профиль токсичности неoadъювантной химиотерапии AP и TP в 2-х недельном режиме у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Научно-практическое значение рассматриваемого исследования состоит в том, что впервые была оценена эффективность комбинация доксорубицина + цисплатина при раке шейки матки в НАХТ, и была показана достаточно высокая ее эффективность, сопоставимая со стандартной схемой химиотерапии цисплатин + паклитаксел. Была проведена оценка эффективности НАХТ при лечении местно-распространенных форм рака шейки матки, что дополнило результаты уже имеющихся подобных исследований.

Таким образом, диссертационная работа Смирновой О.А. обладает научной новизной, практической и теоретической значимостью. Выводы по диссертации обоснованы полученными результатами. Автореферат и опубликованные по теме научные работы в различных научных изданиях полностью отражают её содержание. Диссертация выполнена согласно плану научных исследований.

Вопросы

1. Количество метастатических регионарных л/узлов (градация N) является независимым фактором прогноза при проведении НАХТ. Сколько вы включили больных с неизвестным статусом N? Какое количество больных подтвердили статус N после хирургического лечения, если учесть частоту тазовой ЛАЭ только в 8% случаев после проведения АР и в 1% случаев после проведения ТР? Какая частота и степень патоморфологических ответов в регионарных л/узлах и первичной опухоли?
2. Почему в группе с НАХТ по схеме АР всем больным как со стабилизацией процесса 6 (8%), так и с прогрессированием 6(8%) проведена ХЛТ, а больным в группе с НАХТ по схеме ТР - 4-м больным со стабилизацией процесса сделали сочетанную ХЛТ, а 8 больным – хирургическое лечение?;
3. Каков процент больных, которым после операции проводилась дополнительная ХЛТ?
4. Есть ли корреляция патоморфологического регресса опухоли и клинического ответа?

