

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Жабагиной Алмагуль Серикказыевны на тему "Оптимизация лучевой терапии при местнораспространенных стадиях рака шейки матки" на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D110100 - Медицина

Актуальность темы исследования. Рак шейки матки (РШМ) в настоящий момент остается на лидирующих позициях по показателям смертности и заболеваемости. Рак шейки матки является четвертым, наиболее часто диагностируемым раком и четвертой по значимости причиной смерти от рака у женщин: в 2020 году в мире было зарегистрировано 604 000 новых случаев и 342 000 смертельных исходов [Sung H. et al, 2021].

Заболеваемость и смертность от РШМ в Республике Казахстан также демонстрируют стабильно высокие показатели. РШМ в Казахстане занимает 4 место среди всех злокачественных новообразований у женщин. Проведенный анализ распространенности РШМ в масштабах страны и в разрезе областей демонстрирует рост заболеваемости данным онкологическим заболеванием среди женщин. За 10-летний период было зарегистрировано 15265 новых случаев и 6382 смертей от РШМ. Кроме того, наметилась тенденция к «омоложению», поражая женщин в репродуктивном возрасте, в целом РШМ является важной проблемой в социальном аспекте [Кайдарова Д.Р. и соавторы, 2017].

Главным направлением «Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017 – 2021 годы» является укрепление здоровья граждан. Одним из аспектов является повышение эффективности системы здравоохранения путем разработки новых методов диагностики и лечения, в особенности злокачественных новообразований [Стратегический план МЗ РК 2017-2021]. В Постановлении Правительства РК от 29 июня 2018 года №395 об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в РК на 2018-2022 годы особое внимание уделено применению прогрессивных методов диагностики и лечения с целью борьбы с онкологическими новообразованиями. Несмотря на совершенствование диагностических мероприятий, модернизацию терапевтического оборудования годовая летальность от РШМ имеет высокие показатели, составив в 2018 году 12,7 %. Что свидетельствует о выявлении РШМ в запущенных стадиях и о качестве проводимого лечения [Кайдарова Д.Р.; Шалгумбаева Г.М.,2018]. Стандартным лечением местнораспространенного рака шейки матки является комбинированная химиотерапия и облучение органов малого таза, что основано на результатах нескольких рандомизированных исследований, показывающих преимущество выживаемости на 10–15% и снижение частоты местных и отдаленных рецидивов на 30–40% [Vale C. et al,2018; Rose P.G. et al,2017; Whitney C.W., et al, 2015]. Международная группа онкологов и гинекологов сообщила, что частота развития метастазов в ПАЛУ зависит от стадии и

составляет 5% при I стадии, 16% при II и 25% при III стадии онкологического процесса. Пациенты с местнораспространенным раком шейки матки в 17–37% случаев имеют микрометастазы парааортальных узлов во время установления диагноза [Chantalat E., et al 2015]. Кроме того, после получения комбинированной химиолучевой терапии таза при долгосрочном наблюдении пациентов у 15–25% больных развивается метастазирование в парааортальные лимфатические узлы (ПАЛУ) [Vale C. et al,2018; Rose P.G. et al,2017]. Так как метастазы в ПАЛУ являются важнейшим прогностическим признаком выживаемости. Альтернативным методом лечения является лучевая терапия с расширенным полем облучения или профилактическое облучение ПАЛУ, позволяющая расширить стандартное поле облучения и захватить область ПАЛУ, не выявленных при визуализации до лечения. Однако большинство данных, подтверждающих клиническую пользу профилактического облучения ПАЛУ, было получено от пациентов, получавших только лучевую терапию до эры сопутствующей химиолучевой терапии на основе платины.

До сих пор исследований использования профилактического облучения ПАЛУ в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной. Поэтому в нашей работе изучена возможность применения новых альтернативных методов, направленных на оптимизацию лучевой терапии путем профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов, а также улучшения результатов лечения путем внедрения метода ПАЛУ в программу комплексного лечения для сохранения высокого уровня качества жизни, увеличения продолжительности жизни, достижения хороших результатов у больных РШМ. С учетом вышеизложенного стандарты лечения РШМ в виде комбинированной химиолучевой терапии требует оптимизации ввиду наличия неудовлетворительных цифр общей выживаемости.

Цель диссертационного исследования заключается в повышении эффективности лучевой терапии местнораспространенных стадий рака шейки матки путем профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Проанализировать показатели заболеваемости и смертности вследствие рака шейки матки в ВКО и РК за период 10 лет.
2. Провести сравнительную оценку токсичности разработанного метода профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов и стандартной химиолучевой терапии рака шейки матки.
3. Дать сравнительную оценку эффективности разработанного метода профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов и стандартной химиолучевой терапии рака шейки матки.

4. Провести сравнительную оценку качества жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC QLQ CX-24.

Методы исследования.

Настоящее научное исследование выполнено в рамках «Грантового финансирования научных исследований» Медицинского Университета Семей, договор №26 от 23.05.2018 г., направление данного научного проекта является одним из фрагментов безвозмездного международного мультицентрового исследования Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA).

Данная научная работа выполнена по установленной программе диссертационного исследования поэтапно:

В рамках выполнения первого этапа диссертационной работы были исследованы современные представления об эпидемиологии, диагностике и методах лечения рака шейки матки, применяемых при РШМ, проанализированы методы диагностической визуализации для определения прогностического значения парааортальных лимфоузлов при раке шейки матки, изучена роль профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов в лечении рака шейки матки. В рамках написания литературного обзора был проведен углубленный обзор 183 литературных источников. При написании раздела «литературный обзор» для поиска применены такие информационные базы данных, как: Medline, Cochrane Library, Google Academy, Web of Science, Elsevier, e-library, cyberleninka, Trip Database, Research Gate, детально изучены нормативно-правовые документы, клинический протокол «Рак шейки матки» РЦРЗ МЗ РК.

При выполнении второго этапа научной работы был проведен анализ заболеваемости и смертности от РШМ в Республике Казахстан и ВКО за период 10 лет (с 2010 по 2019 гг.). Основными источниками информации послужили данные официальной статистики за период с 2010 по 2019 годы по случаям рака шейки матки, которые основаны на формах отчетности онкологических учреждений Республики Казахстан по факту установления онкологического заболевания.

Третий этап настоящего диссертационного исследования состоял из изучения возрастных, социально-демографических, клинимоρφологических данных 75 пациентов с раком шейки матки.

Дизайн исследования: контролируемое продольное клиническое исследование.

Критериями включения были:

- пациенты с верифицированным диагнозом «Плоскоклеточная карцинома шейки матки».
- II В или III В стадии распространенности опухолевого процесса согласно Международной классификации FIGO.
- отсутствовали увеличенные парааортальные лимфатические узлы.
- размер тазовых лимфатических узлов превышал 1 см.

- без предшествующей химиотерапии, лучевой терапии.

В соответствие с критериями исключения, пациентки, у которых были выявлены следующие состояния не включались в данное исследование:

- сопутствующие заболевания, тяжелой степени тяжести;

- период беременности, вне зависимости от срока гестации;

- период грудного вскармливания;

- в случае отказа пациентки подписать информированное согласие на участие в научном исследовании.

Задачей данного этапа выполнения диссертационного исследования было изучить токсичность и эффективность разработанного метода в сравнении с традиционной методикой химиолучевого лечения. В настоящее исследование вошли 75 пациентов, которые сформировали следующие группы:

- Контрольная группа - 49 пациенткам была проведена химиолучевая терапия в стандартном режиме, т.е. дистанционная лучевая терапия малого таза, зоны лимфооттока, внутрисполостная лучевая терапия с введением центрального аппликатора и двух овоидных аппликаторов, химиотерапия цисплатином.

- Основная группа - 26 пациенткам была проведена химиолучевая терапия, а также профилактическое облучение зоны парааортальных лимфатических узлов. ЛТ ПАЛУ была проведена через 3-4 недели после начала ДЛТ органов малого таза.

Пациентам обеих групп была проведена химиотерапия. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводился еженедельно 1 раз в неделю, перед проведением лучевой терапии в течение 2 часов.

Оценка показателей острой гематологической и не гематологической токсичности была проведена по международной шкале – Общие критерии токсичности Национального Института Рака США (NCI/CTCAE). Определение тяжести поздних токсических реакций было проведено согласно международной классификации RTOG/EORTC. Поздние лучевые повреждения возникают после 3 месяцев от начала лечения и в более поздние сроки. Был исследован профиль безопасности химиолучевого лечения, который включал определение гематологических показателей токсичности (лейкоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты) и не гематологических показателей токсичности (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, колит, ректальные кровотечения, боль, циститы, дерматиты, лихорадка, креатинин).

В зависимости от уровня указанных показателей в соответствии с NCI/CTCAE определена степень гематологической токсичности, не гематологической токсичности каждого пациента контрольной и основной групп научного исследования.

Следующим разделом работы было проведено исследование качества жизни, ассоциированного со здоровьем у пациентов с раком шейки матки. Все пациенты в рамках исследования прошли анкетирование с помощью опросника Европейской организации изучения и лечения рака - EORTC QLQ-C30, version 3.0 с добавлением адаптированного опросника для больных

раком шейки матки - EORTC QLQ-CX24 на государственном языке. Шкалы общего качества жизни, 5 функциональных шкал, 3 симптоматических шкал (слабость, тошнота/рвота и боль), 6 одиночных пунктов составляют 30 вопросов анкеты EORTC QLQ-C30. Каждый пункт был оценен пациентом по шкале от 1 до 4. Исключение составили два вопроса о статусе общего здоровья, которые были оценены по шкале от 1 до 7. Модуль QLQ-CX24 включает 24 вопроса, 4 функциональные шкалы и 5 симптоматических шкал (симптомы, лимфостаз, периферическая нейропатия, менопаузальные симптомы, сексуальное расстройство). Каждый пункт оценивался пациентом по шкале от 1 до 4, каждый ответ пациента заносился в созданную таблицу программы Excel, где по специальной формуле производился подсчет баллов по каждому пункту шкалы от 1 до 100. Высокие значения симптоматических шкал показывают выраженность симптоматики/проблем. Высокие значения функциональных шкал отражают высокий/здоровый уровень функционирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. РШМ имеет высокие показатели заболеваемости и смертности в РК и ВКО, с превалированием II - III стадии заболевания, нуждающиеся в химиолучевой терапии.

2. Результаты ранней и поздней токсичности после разработанного метода сопоставимы с результатами традиционного метода облучения.

3. Метод профилактического облучения парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки улучшает показатели общей выживаемости, показатели выживаемости без прогрессирования.

4. Профилактическое облучение парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии не приводит к ухудшению показателей качества жизни у пациентов с раком шейки матки.

5. Использование адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 является эффективным инструментом для оценки качества жизни у больных РШМ.

Описание основных результатов исследования:

1. РШМ в РК и ВКО по заболеваемости занимает второе место после рака молочной железы в структуре злокачественных новообразований женщин. За 10-летний период (2010-2019 гг.) стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в РК составили 18,8 ‰ (95% ДИ: 17,9-19,7) и 7,0‰ (95% ДИ: 6,5-7,6), соответственно, ВКО по показателям заболеваемости РШМ среди всех регионов занимает третье место, что составило 22,0 ‰ (95% ДИ: 20,90–23,1), а по показателям смертности на четвертом месте, что составило 8,2 ‰ (95% ДИ: 6,20-10,6). Распределение пациентов с раком шейки матки по стадиям демонстрирует превалирование стадий, которые наиболее часто нуждаются в комбинированной терапии, в РК -II - III стадии - 57,2%.

2. По результатам проведенного сравнительного анализа гематологической и негематологической токсичности установлено, что гематологическая токсичность в двух исследуемых группах пациентов с РШМ по профилю сравнительной безопасности была сопоставима ($p=0,003$). По результатам негематологической токсичности показатели в основной группе оказались ниже, чем в группе контроля. Так, циститы II, III степени наблюдались у 11,5 % пациентов основной группы, 28,6 % в контрольной группе ($p=0,013$). Хронический ректит II, III степени реже выявлен в основной группе, чем в контрольной, 11,5 и 24,5% % и ($p=0,02$). Кроме того, ректит IV степени в виде ректовагинального свища в основной группе не был выявлен, в отличие от группы контроля - 4,1% ($p=0,02$). Таким образом, комбинация ХЛТ с облучением ПАЛУ имел более высокий профиль сравнительной безопасности.

3. При сравнительном анализе показателей выживаемости выявлено улучшение общей двухлетней выживаемости в основной группе профилактического облучения ПАЛУ ($p=0,000$). По результатам однолетней выживаемости без прогрессирования в зависимости от метода лечения также выявлено преимущество в основной группе 88,5% по сравнению с контрольной группой 83,7 % ($p=0,046$). При сравнении двухлетней выживаемости без прогрессирования в основной группе профилактического облучения ПАЛУ с ХЛТ данный показатель составил 76,9 %, тогда как в контрольной группе показатель ниже и составил 71,4 %, ($p=0,05$). Данные результаты сравнительной оценки эффективности двух видов терапии подтверждают преимущество разработанного и внедренного метода профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки.

4. В результате сравнительного анализа качества жизни у пациентов с РШМ общие показатели качества жизни, отражающие общее состояние здоровья и качество жизни пациентов, были выше в группе химиолучевой терапии с профилактически облучением ПАЛУ (52,7 против 42,7 $p < 0,006$). Существенных различий при оценке функциональной шкал, как физическое когнитивное, эмоциональное, социальное функционирование, а также показатели по отдельным шкалам симптомов в обеих группах сравнения не наблюдалось, все различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Использование адаптированного опросника EORTC QLQ CX-24, для исследования КЖ пациентов эффективно в разработке индивидуальной стратегии лечения, коррекции нарушений в психологической сфере у пациентов с РШМ.

Обоснование новизны и важности полученных результатов.

Научная новизна

Впервые:

- изучены показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки с 2010 по 2019 годы в ВКО и РК.

- обоснован и предложен метод профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов при проведении химиолучевой терапии при раке шейки матки. (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2846 МЮ РК).

- проведена сравнительная оценка результатов лечения рака шейки матки традиционного химиолучевого метода с авторским методом профилактического облучения ПАЛУ.

- впервые проведена оценка качества жизни у пациентов с раком шейки матки с помощью адаптированного модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 пролеченных традиционным химиолучевым методом в сравнении с предложенным методом профилактического облучения ПАЛУ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2968 МЮ РК).

Практическая значимость

Разработанный метод профилактического облучения парааортальных лимфоузлов при проведении химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки показал высокую эффективность в условиях клинической практики, улучшив показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования.

Данный метод является методом выбора при местно-распространенных стадиях рака шейки матки.

Оценка качества жизни с использованием модуль-опросник для рака шейки матки EORTC-CX24 позволяет врачам-онкологам оценить качество жизни и использовать в стратегии медицинской реабилитации при РШМ.

Практические рекомендации:

1. Необходимо рекомендовать метод профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов при местнораспространенных стадиях рака шейки матки для внедрения в клиническую практику в соответствии с существующими регламентами и процедурами.
2. Внедрение в клиническую практику метода профилактического облучения ПАЛУ при химиолучевой терапии рака шейки матки, позволило улучшить показатели общей и без прогрессирования выживаемости, что является обоснованием для более широкого применения данной методики в Республике Казахстан.
3. Необходимо оценивать качество жизни, ассоциированное со здоровьем для разработки программ реабилитации и психологической помощи пациентов с раком шейки матки.

Таким образом, предложенный метод, базирующийся на проведении профилактического облучения парааортальных лимфатических узлов выступает важным инструментом для оценки обоснованности научной новизны, важности и значимости полученных результатов в практическом аспекте.

Внедрение результатов исследования:

- «Метод профилактической лучевой терапии парааортальных лимфатических узлов при раке шейки матки (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2846 от 10.09.2018 г.).
- «EORTC QLQ-CX24» (свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2968 от 27.09.2018 г.).
- Учебное пособие на трех языках «Передовые интервенционные технологии в лечении рака шейки матки» (свидетельство на объект авторского права №4409 от 02.07.2019 г.).
- Созданная видеолекция по рассматриваемой теме диссертации на казахском, русском языках доступна для обучающихся НАО «Медицинский Университет Семей», активная ссылка <https://youtu.be/lp6HrtAuibk>

Основные результаты диссертации используются в учебном процессе на кафедре клинической онкологии и ядерной медицины Медицинского Университета Семей при обучении магистрантов, докторантов и врачей-онкологов и курсах повышения квалификации.

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам. Соответствует согласно Комплексному плану по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018 – 2022 годы (Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года № 395).

Описание вклада докторанта в подготовку каждой публикации. Автор внес личный вклад в написание каждой публикации, сбор и обработку первичного материала, оформление статьи в соответствии с требованиями журналов, деловая переписка с журналами.

Материалы исследований автора опубликованы в 9 печатных работах, в том числе 4 публикации – в материалах международных и республиканских научно-практических конференций. 1 статья – в журнале «Iranian Journal of Public Health», имеющем импакт-фактор 1,225 по базе данных Thomson ISI Web of Science. 4 статьи опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан.

Основные положения диссертации были доложены на:

Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и Здоровье», посвященной профессору Мусинову Д.Р., г.Семей, 18 ноября 2016 г.

- XIII Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», г. Семей, 28-29 августа 2017 г.

- Российской научно-практической конференции с международным участием «Персонализированные подходы к профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований» г. Барнаул, 14-15 июня 2018 г.

- FNCA FY2018 Workshop on Radiation Oncology, Dhaka, Bangladesh, 4-7 November 2018 y.

- Республиканская научно-практическая конференция «Современные направления развития клинической и радиационной онкологии. Мультидисциплинарные подходы», г. Семей, 22 мая 2019 г.

- VII Съезд онкологов и радиологов Республики Казахстан, г. Нур-Султан, 17-18 октября 2019г.

- ESMO Asia 2019 Congress, Singapore, 22-24 November 2019 y.

- Российской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения в диагностике, хирургическом, лучевом и лекарственном лечении злокачественных опухолей», г. Барнаул, 10-11 июня 2020 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 разделов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций, 5 приложений, списка использованных литературных источников, включающего 182 наименования. Диссертация содержит 18 таблиц, 44 рисунков.