

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дворниченко Виктории Владимировны на диссертационную работу Алексеевой Галины Николаевны «Рак почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Эпидемиологические особенности, факторы риска, ранняя диагностика и эффективность лечения», выполненную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность исследования. Диссертация Алексеевой Г. Н. посвящена изучению онкоэпидемиологических аспектов рака почки (РП) в регионе Сибири и Дальнего Востока. РП представляет собой медико-социальную проблему, занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований по темпам прироста заболеваемости, отличается территориальной и гендерной неравномерностью распределения показателей заболеваемости и смертности в мире и России. По прогнозу заболеваемость раком почки в мире будет увеличиваться на 2,0 % в среднем за десятилетие, следовательно, и смертность от этой патологии будет расти. Предполагается, что региональная специфика распространения заболевания связана с разнообразием климатогеографических, социально-демографических и других факторов. Наиболее высокой заболеваемостью раком почки характеризуется мужское население Сибирского (интенсивный показатель – 20,9, стандартизованный показатель – 16,3⁰/₀₀₀₀) и Дальневосточного федеральных округов (интенсивный показатель – 18,4, стандартизованный показатель – 14,5⁰/₀₀₀₀). Смертность от рака почки у мужчин этих округов в 1,2 раза выше, чем по России. Для рака почки отсутствуют скрининговые методы, доля активно выявленных случаев для некоторых территорий остается критически низкой, до 20,0 % случаев РП выявляется в четвертой стадии и более чем в 50,0 % случаев это заболевание диагностируется случайно. Учитывая, что в России реализуется национальная программа «Борьба с онкологическими

заболеваниями», включающая разделы профилактики, организации медицинской помощи, проблема борьбы с раком почки является актуальной и своевременной для России в целом и каждой ее территории в отдельности. Выявление новых региональных факторов риска рака почки, влияющих на развитие заболевания, формирование групп повышенного риска позволит совершенствовать профилактику РП, улучшить активное выявление этого заболевания и положительно влиять на своевременное лечение. Систематизация показаний к различным видам лечения, его планирование и индивидуальный подход, создание новых организационных форм оптимизации онкологической помощи будут положительно влиять на результаты лечения, способствовать снижению уровней заболеваемости и смертности, определяя востребованность клинико-эпидемиологических исследований.

С этих позиций цель диссертационной работы Алексеевой Г. Н. представляется актуальной – изучить территориальные, временные закономерности распространения рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока, выявить экзогенные и эндогенные факторы риска, определить влияние различных методов лечения на исход заболевания и обосновать мероприятия по оптимизации онкологической службы на модели Приморского края.

При этом следует отметить, что до сих пор углубленные онкоэпидемиологические исследования с учетом медико-демографических, климатогеографических, социально-гигиенических процессов в данном регионе не проводились.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений, поскольку впервые за длительный промежуток времени для региона Сибири и Дальнего Востока дана комплексная оценка закономерностей распространения РП, выявлены территории повышенного риска и представлен прогноз роста показателей.

На модели Приморского края изучены особенности заболеваемости по биоклиматическим и экологическим зонам, городского и сельского населения, выявлен значимый рост относительного риска в критической экологической

зоне и биоклиматической зоне побережья. Проведен анализ смертности от РП населения Приморского края, показавший рост в динамике, более высокий прирост у женского населения, превышение показателей смертности над аналогичными показателями в РФ и рассчитан прогноз до 2020 года, характеризующий стабилизацию показателей.

Автор показала, что, кроме общепринятых факторов риска развития РП, значимое влияние оказывают модифицируемые факторы риска развития РП – профессиональные, связанные с образом жизни, питанием, сопутствующей патологией, и определены факторы, снижающие его риск. На модели Приморского края автором впервые разработаны, внедрены и клинически апробированы новые организационные подходы к первичной и вторичной профилактике рака почки на основе прогностической модели и разработанной автоматизированной программы «Оценка риска рака почки», приведшей к увеличению доли активного выявления рака почки в группе высокого риска – до 1,9 %, и увеличению активной выявляемости РП в Приморском крае в 3,2 раза.

Алексеевой Г. Н. изучены и впервые предложены новые подходы к персонализированному лечению рака почки, включающие оригинальный алгоритм для объективизации критериев определения объема операции при локализованном РП, что привело к систематизации показаний для органосохраняющего лечения, улучшению качества жизни и выживаемости пациентов. Благодаря научному подходу разработана и внедрена комплексная система учета и мониторинга пациентов с метастатическим почечноклеточным раком (мПКР), состоящая из нескольких модулей, включающих оценку и регистрацию клинической эффективности, прогноз, последовательность линий терапии, данные о прогрессировании и выживаемости с учетом экономической эффективности таргетной терапии мПКР.

Внедрение научно обоснованной региональной программы позволило улучшить показатели состояния онкологической помощи больным РП в Приморском крае.

Практическая значимость работы Алексеевой Г. Н. заключается в том, что проведенное исследование вносит существенный вклад в решение вопросов по организации и планированию работы онкологической службы региона Сибири, Дальнего Востока вообще и Приморского края в частности. Результаты исследования могут быть использованы организаторами здравоохранения для принятия научно обоснованных управленческих решений при планировании штатов, коечного фонда, материально-технического обеспечения и других профилактических мероприятий. Наличие территорий повышенного риска развития РП указывает на необходимость дифференцированного подхода при планировании противораковых мероприятий в тех или иных районах. Разработанная компьютерная программа «Оценка риска рака почки» используется организациями практического здравоохранения (ГБУЗ «ПКОД», КГАУЗ «ВКБ № 2», КГБУЗ «ВП № 4» и др.) для формирования групп повышенного риска при диспансеризации определенных категории населения и при других видах профилактических обследований. Внедрение алгоритма определения тактики хирургического лечения и электронного регистра больных с метастатическим раком почки, получающих таргетную терапию, в онкологические диспансеры позволит вести достоверный учет, проводить мониторинг пациентов и планировать дорогостоящее лекарственное лечение с учетом экономической целесообразности, что будет способствовать повышению эффективности, качества и доступности лечения. Автором усовершенствована трехуровневая система медицинской помощи и разработан алгоритм маршрутизации пациентов, больных раком почки, проведена реструктуризация коечного фонда Приморского края для оказания онкоурологической стационарной помощи, что позволило улучшить доступность и качество медицинской помощи, увеличить выживаемость пациентов. Впервые проведена оценка эффективности оказания медицинской

помощи больным РП, которая выявила положительные тенденции в организации, однако ситуация в Приморском крае хуже, чем в целом по РФ. В представленном исследовании автором аргументированно показана связь работы с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Разработанная «Программа мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи при раке почки» интегрирована в региональную программу «Онкология» и «План по снижению смертности» улучшает состояние онкологической помощи населению Приморского края, эпидемиологическая и клиническая части диссертации используются при планировании и реализации мероприятий по профилактике, ранней диагностике национальной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» Приморского края на 2018–2024 гг.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов Алексеевой Г. Н. проведено научное эпидемиологическое исследование большого, репрезентативного материала. В основу исследования положена уточненная база данных о заболевших (52 059 случаев рака почки) в регионе Сибири и Дальнего Востока, сформированная в лаборатории эпидемиологии Томского НИИ онкологии НИМЦ и умерших (1 896 случаев) от РП в Приморском крае, с учетом данных канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой клинический онкологический диспансер», а также данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РФ и ПК за продолжительный временной период (2001 – 2015 гг.).

Статистическая обработка материалов исследования и анализ результатов проведены с использованием компьютерных программ, методы исследования адекватны поставленным задачам. В диссертационной работе представлена обоснованность и значимость полученных в результате исследований выводов и положений, выносимых на защиту: достаточный объем статистического и клинического материала, необходимого для решения поставленных задач, высокий методический уровень исследования с применением современных

высокоинформативных методов и достоверность данных не вызывают сомнений. Значимость результатов диссертации, полученных автором для медицинской науки и практики подтверждается полным и научно обоснованным решением поставленных задач.

Материалы диссертации отражены в 48 печатных опубликованных работах, в том числе 17 научных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК, получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «ОРРП» (Оценка риска рака почки) (№ 2014461463 от 30.10.2014) и «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости» (№ 2018610182 от 09.01.2018), свидетельства о государственной регистрации «Базы данных больных злокачественными новообразованиями почки и здоровых жителей Приморского края» (№ 2015620186 от 02.02.2015) и «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» (№ 2018620551 от 11.04.2018).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа Алексеевой Г. Н. изложена в традиционном стиле на 342 страницах, содержит 5 глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы включает 373 источника, из них 220 отечественных и 153 иностранных авторов, работа иллюстрирована 66 таблицами и 57 рисунками.

Во введении автор приводит обоснование актуальности темы, логично формулирует цель и задачи исследования. В этом же разделе представлена научная новизна, практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, которые возражения не вызывают.

Литературный обзор изложен на 37 страницах, обозначает проблему данного исследования. Алексеева Г. Н. представила данные отечественной и зарубежной научной литературы, свидетельствующей об эпидемиологических исследованиях рака почки, проводимых во всем мире и показывающих рост заболеваемости, высокую территориальную вариабельность роли факторов риска. Продемонстрировано, что изучение этой проблемы на территории

Сибири и Дальнего Востока носит фрагментарный характер и свидетельствует о недостаточной разработанности вопросов по профилактике рака почки, изучению факторов риска. Подчеркнуто значение ранней диагностики, в том числе отсутствие скрининга, проблем, связанных с низкой эффективностью диспансеризации при разработке и проведении противораковых мероприятий. Проблемы, поднятые автором в обзоре литературы, предопределили методологию диссертационного исследования.

Во второй главе в полном объеме дается описание использованных методов исследования и способов научного анализа исходных материалов, которые в полном объеме соответствуют требованиям. При решении всех статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

В третьей главе автор дает характеристику заболеваемости раком почки во всех административных территориях региона Сибири и Дальнего Востока и представляет высокую вариабельность показателей. В территории повышенного риска заболеваемости раком почки населения обоего пола вошли Омская, Иркутская, Магаданская, Сахалинская области и Камчатский край. Автором были выявлены территориальные, половозрастные, временные особенности заболеваемости раком почки. Показан 37,0 % межпятилеточный прирост и 17,1 % темп прироста заболеваемости раком почки у мужчин и соответственно 47,4 и 21,4 % у женщин. Учитывая увеличение продолжительности жизни населения, следует уделять самое пристальное внимание вторичной профилактике рака почки в старших возрастных, а первичной профилактике – в молодых возрастных группах. Территориям повышенного риска заболеваемости раком почки следует сделать акценты в региональных программах «Борьбы с онкологическими заболеваниями» на мероприятия по первичной и вторичной профилактике данного заболевания.

В четвертой главе автор дает характеристику климатогеографическим, медико-демографическим особенностям распространения рака почки и смертности от него на модельной территории Приморского края с населением более 1 млн. 900 тыс. человек. Показано изменение структуры онкологической

заболеваемости и отмечено перемещение рака почки на более высокую позицию в последней пятилетке: с 10-го на 7-е место у мужчин и с 12-го на 11-е место у женщин. За последние 15 лет отмечен прирост стандартизованного показателя заболеваемости раком почки у мужчин на 36,1 % (среднегодовой темп прироста – 2,2 %), у женщин – на 18,4 % (среднегодовой темп прироста – 1,1 %). Отмечено резкое повышение стандартизованного показателя заболеваемости с возрастного периода 30 – 34 до 35 – 39 лет у мужчин в 4,7 раза, у женщин в 1,9 раза. Общий компонент прироста интенсивного показателя заболеваемости за исследуемый период у лиц обоего пола составил 69,9 % за счет риска заболеть и 17,3 % за счет изменения численности и возрастного состава населения. Автором изучена заболеваемость раком почки городского, сельского населения и населения, проживающего в различных биоклиматических зонах. Показана более низкая заболеваемость раком почки в северных, сельских территориях по сравнению с городским населением, сконцентрированным преимущественно в промышленных зонах побережья. Показано увеличение заболеваемости РП жителей населенных пунктов от континентальной биоклиматической зоны до биозоны зоны морского побережья. Эти данные следует учитывать при разработке планов мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями на отдельных территориях и в биоклиматических зонах. По прогнозу при условии сохранения существующих тенденций возможен дальнейший рост заболеваемости раком почки у лиц обоего пола. Автором изучена смертность населения Приморского края от рака почки и отмечен незначимый рост показателя во времени на 9,8 % у мужчин (среднегодовой прирост – 0,7 %) и на 20,8 % у женщин (среднегодовой прирост – 1,4 %). Проведенный компонентный анализ смертности выявил, что главной причиной роста показателя смертности обоих полов было изменение численности и возрастного состава населения и риска заболеть. При сохранении существующих тенденций по прогнозу смертность от рака почки у мужчин будет расти, а у женщин может снизиться и характеризует стабилизацию показателей смертности.

В пятой главе изучены факторы риска развития рака почки и автором подтверждено, что наряду с общеизвестными значимое влияние оказывают региональные факторы – профессиональные вредности (контакт с нефтепродуктами, свинцом, асбестом, подземный труд), особенности питания, метаболический синдром, проживание в зонах прибрежной и критической экологической ситуации и в южных районах края, а также возраст старше 50 лет и др., которые вошли в прогностическую модель, включенную в компьютерную программу «Оценка риска рака почки». Данная автоматизированная программа оценки риска рака почки может быть применена на первом этапе популяционного скрининга, в том числе при проведении профилактического диспансерного обследования населения определенных возрастных групп, иных видов профилактических обследований, а также самостоятельного обследования пациентов через интернет-сайты.

Шестая глава посвящена оптимизации организационных подходов персонализированного лечения рака почки. Алексеевой Г. Н. изучены и разработаны новые подходы к персонализированному лечению локализованного рака почки, включающие стадирование, шкалирование (индекс R.E.N.A.L.), определение уровня коморбидности и прогноза летальности (индекс коморбидности Чарлсона) и целесообразности органосохраняющей операции. Проведен сравнительный анализ качества жизни оперированных пациентов, изучена продолжительность жизни: одногодичная, трехгодичная и пятилетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения. На основе полученных результатов автором разработан алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения рака почки. Данный алгоритм послужил объективным инструментом для оценки риска осложнений, прогноза сложности и целесообразности органосохраняющей операции и позволил увеличить долю пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, с 63 до 68 %, а органосохраняющих операций – с 15,3 до 36,8 %.

Автором разработана новая организационная форма в лечении метастатического рака почки с целью контроля качества, эффективности

лекарственной терапии, планирования расходов, объемов лечения и повышения доступности лекарственных препаратов. На основе проведенного исследования сформирован территориальный электронный регистр – база данных о пациентах со злокачественными новообразованиями почки. Для обоснования критериев регистра-мониторинга проведено изучение форм учета, клиническая и экономическая эффективность таргетной терапии у 88 пациентов с метастатическим раком почки. При планировании лекарственной терапии и выборе таргетного препарата учитывались клинические рекомендации, факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC/IMDC. Организация и ведение регистра, мониторинг пациентов с мПКР и оценка результатов персонализированного подхода позволили увеличить общую выживаемость больных при нескольких линиях лечения с 30 до 42 месяцев, улучшить планирование, контроль над качеством лечения и способствовали увеличению доступности таргетной терапии до 19,7 %. В работе на основе марковского моделирования показана экономическая эффективность таргетной терапии при использовании современных рекомендованных схем лечения с увеличением суммарных расходов не более чем на 10,0 %.

В седьмой, заключительной, главе дана характеристика состояния онкологической помощи населению Приморского края за период 2011–2015 годов и оптимизированы подходы к ее улучшению. Это позволило увеличить долю пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом рака в 1,2 раза, с I–II стадиями – в 1,1 раза, активное выявление рака почки – в 1,3 раза, пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, в 1,6 раза, индекс накопления контингентов в 1,9 раза, снизить в 1,5 раза летальность наблюдаемого контингента. Автором усовершенствована трехуровневая система организации медицинской помощи населению и разработан алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением на рак почки и впервые выявленным злокачественным новообразованием почки для углубленного обследования и лечения, позволяющие сократить время до получения специализированного

лечения, улучшить его результаты, рекомендованы для использования всеми органами здравоохранения и медицинскими организациями.

В заключении представлено обсуждение собственных результатов и подведены итоги проведенного исследования.

Выводы в количестве 11 вытекают из существа работы, обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Соответствие автореферата и рецензируемой работы. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Он отражает ее содержание и весь объем выполненных исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Выявленные автором эпидемиологические особенности заболеваемости раком почки в регионе Сибири и Дальнего Востока могут быть положены в основу дальнейших научных исследований с целью разработки стратегии борьбы с раком почки на отдельно взятых территориях субъектов Российской Федерации.

Разработанная компьютерная программа «Оценка риска рака почки» рекомендуется автором для повсеместного практического внедрения всеми медицинскими организациями на первом этапе популяционного скрининга населения при проведении различных видов профилактических обследований, диспансеризации взрослого населения с целью формирования групп повышенного онкологического риска среди «здорового» населения, увеличения активного выявления рака почки.

Разработанный и апробированный автором алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения, позволяющий объективно оценить риск хирургических осложнений, целесообразность органосохраняющих операций, снизить количество необоснованных нефрэктомий, рекомендуется использовать для дальнейших научных исследований и во всех медицинских организациях для более широкого внедрения органосохраняющих операций и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Технология формирования электронного регистра больных с метастатическим раком почки рекомендована автором для дальнейших научных исследований и практического применения во всех медицинских организациях для улучшения доступности таргетной терапии и повышения качества и продолжительности жизни пациентов. Реструктуризация коечного фонда, стационарозамещающие технологии рекомендуются автором для использования медицинскими организациями и органами здравоохранения для улучшения доступности и качества медицинской помощи больным раком почки.

Новые подходы к профилактике и организации первичной и специализированной медицинской помощи онкологическим больным рекомендованы автором для включения в образовательные программы по онкологии для студентов государственных образовательных учреждений высшего и среднего профессионального образования, для последиplomной профессиональной подготовки ординаторов, врачей различных специальностей в системе непрерывного медицинского образования.

При рецензировании диссертации возникли вопросы:

1. В повозрастных показателях заболеваемости раком почки в Приморском крае определен пик в возрасте 65–69 лет, а пик смертности от рака почки приходится на возрастную группу 70–74 года. Чем объясняется такая разница показателей?

2. Каковы причины, по Вашему мнению, столь низкого активного выявления рака почки в Приморском крае и в стране в целом?

Заключение

Представленная диссертационная работа Алексеевой Г.Н «Рак почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Эпидемиологические особенности, факторы риска, ранняя диагностика и эффективность лечения», выполненная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема по

оптимизации состояния онкологической помощи при раке почки за счет разработки новых организационных подходов раннего выявления и персонализированного лечения рака почки, имеющая существенное значение для фундаментальной и клинической онкологии.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующая кафедрой онкологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), профессор

В. В. Дворниченко

17.09.19

Подпись д.м.н., профессора Дворниченко В.В. «заверяю»
Ученый секретарь Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования - филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), доктор фармацевтических наук, профессор

Ковальская Г.Н.

Адрес: 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д.100
Тел.: (3952) 46-53-26, тел. каф. (3952) 214-200,
email: irkmapo@irk.ru; vv.dvornichenko@gmail.com



Подпись Г.Н. Ковальской

ЗАВЕРЯЮ

Нач. отдела кадров