

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Сафонцева Ивана Петровича
«ОПТИМИЗАЦИЯ СКРИНИНГА РАКА ЛЕГКОГО С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИИ НА МОДЕЛИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ»,
представленную к публичной защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология**

Актуальность темы выполненной работы. Диссертация посвящена актуальной проблеме современной онкологии – ранней диагностике злокачественных новообразований легких.

Согласно данным Международного Агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется около 14,1 млн. новых случаев злокачественных новообразований и 8,2 млн. человек погибает от них. По оценочным данным ВОЗ за 2018 г., рак является ведущей причиной смерти во всем мире. Лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости занимают злокачественные опухоли органов дыхания (15,5%).

В России, аналогично мировым тенденциям, злокачественные новообразования органов дыхания занимают одно из ведущих мест в общей структуре онкологической заболеваемости мужского населения (17,6%). При этом показатель заболеваемости и у мужчин, и у женщин в 1,3 раза выше среднемировых данных. Среди причин смертности населения от злокачественных новообразований наибольший удельный вес имеют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,3%).

Красноярский край относится к территориям с высокими показателями заболеваемости и смертности населения от злокачественных опухолей. Злокачественные новообразования легкого в структуре онкологической

заболеваемости населения региона занимают лидирующие позиции (10,8%). По результатам 2017 г. Красноярский край занимает пятое место среди всех регионов России по смертности от рака легкого – 1 373 случая (СП – 28,9 на 100 000 населения).

Несмотря на совершенствующиеся методы лечения, существенной тенденции к увеличению выживаемости не наблюдается. В связи с этим приоритетной задачей остается выявление рака легкого (РЛ) на ранних стадиях. Начиная с 50-х годов прошлого века для решения данной проблемы начали использовать метод флюорографии и рентгенографии, однако не было отмечено значимого снижения смертности от РЛ. Поэтому, начиная с 90-х годов, в ряде экономически развитых стран на смену рентгенографии пришел метод низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) легких. Кроме того, для оценки эффективности скрининга с использованием НДКТ был проведен ряд рандомизированных исследований в Европе и США, в которых продемонстрированы результаты снижения смертности от рака легкого на 20% в сравнении с группой рентгенографии. А уровень смертности в целом (от любых причин) сократился в группе НДКТ по сравнению с рентгенографией на 6,7%.

Высокие показатели одногодичной летальности и запущенности, низкие показатели ранней диагностики рака легкого, медико-демографические и экономические потери населения вследствие смертности от данного заболевания на территории Красноярского края, недостаточная эффективность противораковых мероприятий по раннему выявлению злокачественных новообразований легких в России определяют своевременность и актуальность диссертационной работы Сафонцева Ивана Петровича.

Научная новизна. Автором установлено, что в Красноярском крае отмечается более высокий уровень заболеваемости и смертности от рака

легкого среди мужского и женского населения по сравнению с показателями СФО и РФ, а также имеются возрастные, территориальные и временные особенности. Кроме того, стандартизированные показатели смертности от рака легкого у мужчин более чем в 6 раз превышают аналогичные показатели у женского населения региона.

Диссертантом впервые осуществлено среднесрочное прогнозирование показателей заболеваемости раком легкого на территории Красноярского края и определен социально-экономический ущерб, обусловленный преждевременной смертностью от данного заболевания. Кроме того, впервые определены медико-демографические и экономические потери Красноярского края вследствие смертности от рака легкого с помощью метода DALY.

Показано, что потери DALY в регионе за 2010–2014 годы составили 87 290 лет, причем большинство их приходится на мужское население – 80,3%. На возрастной период 50-64 года у мужчин приходится 57,7% потерь DALY.

В работе установлено, что наибольший интерес с учетом онкоэпидемиологической ситуации, анализа факторов риска и оценки медико-демографических потерь DALY для формирования группы риска и разработки организационно-функциональной модели скрининга рака легкого в регионе представляют факторы: мужской пол, возраст от 50 до 64 лет, индекс курения 30 и более пачка/лет и отсутствие лучевых исследований грудной клетки в течение последнего года.

Впервые экономически обоснована целесообразность проведения программы скрининга рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии на территории Красноярского края.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности. Внедрение программы скрининга с

применением НДКТ позволяет повысить выявления рака легкого на ранних стадиях за счет обследования групп высокого риска. По результатам пилотного проекта в г. Красноярске выявляемость РЛ составила 17,1 на 1000 обследованных, что в 30 раз выше, чем при проведении иных скрининговых мероприятий (при флюорографическом методе обследования выявляемость РЛ – 0,57 на 1000 обследуемых).

Проект позволил выявить слабые места при проведении скрининговых мероприятий такого уровня (несоответствие включения пациентов критериям отбора, подмена понятия «скрининг», использование НДКТ как метода дообследования, слабая исполнительская дисциплина). Экономическая эффективность от снижения прямых затрат на лечение больных на ранних стадиях РЛ в сравнении с запущенными формами заболевания в Красноярском крае по предварительным оценкам может составить 76,3 млн. рублей.

Личное участие автора в получении результатов. Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, выполнении эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности от РЛ в Красноярском крае. Сафонцевым И.П. произведена оценка медико-демографических и экономических потерь населения вследствие смертности от рака легкого в т.ч. с использованием метода DALY (Disability Adjusted Life Years). На основании полученных данных сформулирована группа высокого риска развития рака легкого и разработана организационно-функциональная модель раннего выявления заболевания с использованием НДКТ. Сделаны выводы и практические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат.

Результаты исследования опубликованы в 17 работах, в том числе в рецензируемых научных изданиях – 4.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы; материалы и методы; медико-демографическая характеристика Красноярского края; эпидемиология рака легкого на территории Красноярского края; разработка организационно-функциональной модели скрининга рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы включающего 170 работ, из них 50 отечественных и 120 зарубежных авторов. Работа содержит 29 таблиц, 40 рисунков.

Автором на основании изученных литературных источников и собственного опыта четко обоснована актуальность предложенной им темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» содержит 3 параграфа с данными по эпидемиологии рака легкого в мире, России, Красноярском крае, по эволюции скрининга РЛ в мировой практике и в России. Помимо курения в генезе рака легкого автором выделяются ионизирующее излучение, загрязнение окружающей среды, профессиональные факторы, факторы образа жизни, а также индивидуальная генетическая предрасположенность. Информация, демонстрирующая глубокое изучение материала, изложена во втором параграфе по истории скрининга РЛ в мире, а также скрининга заболевания в РФ с использованием НДКТ. Представлены эпидемиологические данные с оценкой состояния онкологической помощи больным раком легкого, свидетельствующие об актуальности внедрения новых методов диагностики заболевания, как в России, так и на территории Красноярского края.

В главе 2. «Материалы и методы исследования». Представлены сведения об информационной основе работы, которой явился канцер-регистр Красноярского краевого клинического онкологического диспансера имени А.И. Крыжановского. Объектом исследования послужила смертность от рака легкого среди населения Красноярского края, единицей наблюдения – случай смерти от рака легкого одного жителя Красноярского края. Медико-демографические потери населения от рака легкого вследствие смертности были рассчитаны по методике DALY (Disability Adjusted Life Years) за период 2010-2014 гг.

В главе 3 «Медико-демографическая характеристика Красноярского края» диссертант описывает климато-географические и медико-демографические особенности Красноярского края (КК). Численность населения КК в 2015 году составила 2 858 773 человека, плотность населения колеблется от 2820,2 чел./кв. км до 0,02 чел./кв. км. Представлена информация по рождаемости, уровень которой повысился за 2004–2014 гг. на 28,6%, а также смертности и её структуре (основные причины смертности – болезни системы кровообращения – 47,3%, новообразования – 18,1% и внешние причины – 12,3%), в т.ч. в трудоспособном возрасте, с учетом пола, места проживания (городское и сельское население). Наблюдается превышение смертности мужского населения над женским, сельского – над городским, уменьшение в возрастной структуре населения удельного веса трудоспособного и увеличение в структуре смертности – доли злокачественных новообразований. В заключение данной главы резюмируются демографические тенденции в крае, а также обсуждаются организационные направления развития регионального здравоохранения.

В главе 4 «Эпидемиология рака легкого на территории Красноярского края» представлены данные по эпидемиологии рака легкого за период 2005-2015 годы, сделан прогноз заболеваемости до 2020 года и проведена оценка

медико-демографических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого с использованием показателя DALY за 2010-2014 гг.

По итогам 2015 года, среди 12 территорий СФО, Красноярский край находится на шестом месте по стандартизованному показателю заболеваемости раком легкого – $31,8 \pm 0,88$ на 100 000 населения, и, за изучаемый период стандартизованный показатель заболеваемости в Красноярском крае существенно не изменился. Заболеваемость РЛ среди жителей Красноярского края за анализируемый период выше, чем у жителей г. Красноярска. При более высоком уровне заболеваемости среди мужчин, отмечена тенденция сокращения разницы показателей заболеваемости мужской и женской популяций в динамике.

Анализ по возрастной смертности среди мужчин и женщин за исследуемый период показал, что максимальное количество умерших отмечается, независимо от пола, в возрастной группе 55–64 года (31,0%), и составляет 4 297 умерших.

Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости и смертности у мужского населения приходится на возрастные группы 55–59 лет и 60–64 года, что и повлияло на определение возрастного фактора для формирования группы риска.

Раздел «Оценка медико-демографических потерь Красноярского края, обусловленных смертностью от рака легкого с использованием показателя DALY за 2010-2014 гг.». Отмечено, что Красноярский край занимает четвертое место среди всех регионов РФ, а по СФО первое – по смертности от рака легкого – 48,7 на 100 тыс. населения. Стандартизованный показатель смертности от РЛ среди мужчин в регионе превышает аналогичный показатель среди женщин более чем в 6 раз. За период с 2010 по 2014 гг. из-за смертности населения КК от рака легкого средние потери на 100 тыс. населения среди мужчин составили 1054,1 единицы DALY, что в 4,7 раза

выше показателя женского населения – 225,8 единицы. Максимальный уровень потерь отмечался в возрастных группах 55-59 и 60-64 года (31 061 единиц). При этом на трудоспособный возраст приходится почти половина всех потерь – 44,0%. Наибольший экономический ущерб, вызванный смертностью от рака легкого, был отмечен в 2014 г. (7 233,3 млн. руб.).

Глава 5 является ключевой в диссертации и посвящена обоснованию, алгоритму и результатам внедрения программы скрининга рака легкого с использованием НДКТ. Из истории вопроса отмечено, что в Красноярском крае в рамках дополнительной диспансеризации с охватом работающих граждан – ежегодно и неработающих граждан старше 50 лет – 1 раз в 3 года выявляемость ЗНО составила 1,92 на 1000 обследованных, РЛ – 0,039. В связи с низкой эффективностью противораковых мероприятий с 2012 года в КК была запущена программа по проведению медицинских осмотров лиц, входящих в группы риска развития ЗНО («Онкоскрининг»), которая была направлена на оптимизацию раннего выявления ЗНО с разработкой краевого стандарта медицинского осмотра в смотровом кабинете. В программу были включены все жители КК старше 50 лет. Реализация «Онкоскрининга» в 2013-2014 годах позволила повысить выявляемость ЗНО до 5,92 на 1000 обследованных, рака легкого – до 0,57 на 1000 обследованных. При этом уровень ранней диагностики заболевания значительно не повысился, в связи с чем было принято решение о разработке программы скрининга РЛ с использованием НДКТ исходя из положительного зарубежного опыта. Эта задача является своевременной и заслуживает внимания.

Представлена схема организационной модели скрининга. Широко и подробно проанализированы: этапы внедрения программы в Красноярском крае в разрезе медицинских организаций; мониторинг включения пациентов; организационные дефекты; результаты скрининга, в т.ч. сравнительные по всем медицинским организациям; оценка эффективности.

За период 2015 – 2017 гг. из 1 402 обследованных было выявлено 24 случая РЛ, выявляемость заболевания составила 17,1 на 1000 обследуемых, что в 30 раз эффективнее, чем при проведении «Онкоскрининга» с применением флюорографического метода обследования. В 2015 году выявляемость составила 15,8 на 1000 обследуемых, 2016 год – 24,9, 2017 год – 9,4 (5, 14, 5 случаев соответственно).

Проведен анализ дефектов, не позволивших полноценно применить и оценить этот метод скрининга: несоответствие включения пациентов критериям отбора (возраст, индекс курильщика, пол); использование НДКТ в качестве метода дообследования; подмена понятия «скрининг» (пациента направляют на низкодозную компьютерную томографию с жалобами), что в большинстве случаев влечет за собой диагностику заболевания на поздних стадиях.

Несмотря на выявленные дефекты, можно сказать, что программа скрининга РЛ с использованием НДКТ экономически целесообразна и значительно превышает затраты на диагностику. При этом использование метода НДКТ при выявлении злокачественных новообразований легких позволило повысить выявляемость данной патологии и улучшить ряд показателей онкологической помощи.

Заключение написано хорошим литературным языком, в нем приведены общие положения исследования по изученным вопросам, что позволило автору четко сформулировать выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, отражают содержание исследования, его цель и задачи. На их основании сформулированы научно обоснованные практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение. Таким образом, диссертация И.П. Сафонцева «Оптимизация скрининга рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии на модели Красноярского края», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача по совершенствованию подходов к ранней диагностике рака легкого. По актуальности, объему исследования, научной новизне и практической значимости работа Сафонцева И.П. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующая лабораторией эпидемиологии,
кандидат медицинских наук



Л.Д. Жуйкова

2.06.19

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» адрес: 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5, телефон: 8(3822)51-10-39, факс: 8(3822)28-26-76, e-mail: center@tnimc.ru

Подпись Л.Д. Жуйковой удостоверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ, канд. биол. наук



И.Ю. Хитринская