

Отзыв официального оппонента

о диссертации Алексеевой Галины Николаевны на тему: «Рак почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Эпидемиологические особенности, факторы риска, ранняя диагностика и эффективность лечения», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы

Почечноклеточный рак, или рак почки (РП) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов мочевыводящей системы человека. По данным официальной статистики, за последние 15 лет показатель заболеваемости РП у жителей России возрос почти в 2 раза.

Многочисленные факторы риска развития данной неоплазмы (воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов, продуктов переработки нефти и проч.) тесно взаимосвязаны с особенностями экосферы крупных городов и промышленных центров, поэтому многими исследователями РП признается «болезнью цивилизации». Во всем мире новообразование выявляется, как правило, несвоевременно в связи с отсутствием специфических клинических проявлений. При обращении за медицинской помощью пациенты с РП зачастую отмечают интоксикационный синдром, анемию, паранеопластические проявления и снижение трудоспособности, что приводит к значительным расходам системы здравоохранения. Наиболее распространенный вариант РП, светлоклеточный рак, характеризуется высокой способностью к отдаленному метастазированию. Больные с гематогенными метастазами РП нуждаются в проведении таргетной, узконаправленной терапии, доступность которой ограничена даже для Головных специализированных медицинских учреждений ряда регионов России.

Злокачественные новообразования относят к индикаторным показателям здоровья населения, что определяется качеством среды

обитания. Поэтому положительная динамика роста заболеваемости и смертности при данном новообразовании рассматривается как важный показатель социально-экологического неблагополучия территории. Всестороннее изучение вопросов эпидемиологии и профилактики РП, точной диагностики этой опухоли, полноценного лечения больных почечно-клеточным раком (ПКР) и последующей диспансеризации имеет высокое научно-практическое и медико-социальное значение.

Технические возможности и организационная структура онкологических учреждений многих российских регионов пока не соответствуют рекомендациям в руководствах России, Европы и США. Несоблюдение преемственности лечебно-диагностических мероприятий у пациентов со злокачественными новообразованиями почек, кадровый дефицит лечебных учреждений и недостаток коммуникаций с сотрудниками крупных региональных центров, вкупе с несвоевременной диагностикой РП, приводят к повышению показателя смертности больных этой агрессивной опухолью. Именно поэтому создание научно-обоснованного руководства с алгоритмом лечебно-диагностических мероприятий, способных улучшить темпы развития РП в российском регионе, очень своевременно.

В Сибири и на Дальнем Востоке вопросы управления темпом распространенности РП изучены недостаточно, о чем свидетельствуют неудовлетворительные медико-статистические показатели данной патологии (одногодичная летальность, индексы накопления больных РП, высокий показатель смертности от РП). В медицинской литературе результаты исследований в этой области публикуются нечасто, и рецензируемая научная работа обладает уникальностью и высокой медико-социальной значимостью.

Степень обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Представленные в работе теоретические положения, выводы и практические рекомендации основаны на тщательной обработке материала, полученного в период 15-летнего наблюдения более 52 тысяч пациентов с РП. При анализе результатов исследования использованы традиционные методы статистической обработки данных.

Научная новизна

При изучении и анализе полученных данных представлены биоклиматические и экологические зоны региона, с учетом риска развития РП. Сформулирован прогноз развития заболевания и получены оригинальные данные о росте показателя смертности женского населения в регионе при РП, превышающего аналогичные данные по России. Основываясь на многофакторном анализе данных, автором сформулирована и реализована программа «Оценка риска рака почки» (далее – ОРРП), внедрение которой позволило улучшить результаты ранней диагностики данного новообразования в 1,3 раза и повысить показатель активной выявляемости в 3,2 раза. Соискатель представил алгоритм, объединивший критерии риска осложнений и предполагаемый объем хирургического лечения, что позволило индивидуализировать лечебно-диагностический подход у больных локализованным РП. В работе представлена комплексная многомодульная система учета и мониторинга контингента пациентов с РП, обоснованы и экономически доказаны преимущества нового подхода у больных метастатическим РП (мРП), получающих таргетную терапию.

Практическая значимость

Комплексная научно-обоснованная региональная программа по

медицинскому обеспечению больных раком почки ОРРП использована в качестве первого этапа популяционного скрининга опухоли и способствовала улучшению ряда онкологических показателей в Приморском крае. Предложенный автором алгоритм хирургической тактики при локализованном РП позволил улучшить организационно-технологические и экономические составляющие лечебного процесса у больных РП. Электронный регистр пациентов с мРП, получающих таргетную терапию повысил эффективность лечения пациентов, способствовал планированию расходов здравоохранения и использованию результатов наблюдения больных мРП в удаленном режиме. Улучшение маршрутизации больных РП с реструктуризацией коечного фонда и внедрением стационар-замещающих технологий, создание 9 межрайонных центров с онкологическими кабинетами и специализированного онкоурологического отделения позволили улучшить состояние онкологической помощи жителям региона.

Апробация и реализация диссертации

Работа проведена в рамках плановых тем научно-исследовательской работы ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Росздрава и ФГБУ «Тихоокеанском государственном медицинском университете» Росздрава. Основные положения работы доложены в программе отечественных и международных научных мероприятий в 2006-2018 гг.

Новые организационные подходы, описанные в работе, использованы при разработке перечня мероприятий по оптимизации онкологической помощи населению, при планировании научных исследований в области организации здравоохранения, включены в цикл лекций по онкологии для студентов медицинского университета.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 342 страницах машинописного текста, включая 66 таблиц и 57 рисунков. Построение работы классическое: введение, обзор литературы, главы с анализом объекта, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и приложения. Список используемой литературы представлен 369 литературными источниками, в том числе 152 зарубежными публикациями.

Во введении полностью раскрыта актуальность проводимого исследования, сформулированы цели, задачи, представлены положения научной новизны и практической значимости работы, описаны положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) содержит развёрнутый анализ результатов отечественных и зарубежных публикаций, посвященных актуальным медико-статистическим показателям РП в России и, в частности, в регионах Сибири и Дальнего Востока. Эту группу регионов характеризует значительная территория с особенностями географического положения, неудовлетворительная доступность медицинской помощи и штатная недоукомплектованность амбулаторного и стационарного звеньев онкологической службы. Сделан вывод об отсутствии государственной программы скрининга РП и отсутствии соблюдения современных подходов при диагностике, лечении и диспансеризации пациентов с этим заболеванием, что требует разработки новых организационных подходов. Эти положения во многом предопределили направления исследования и актуальность диссертационной работы.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы диссертационного исследования. Объект научного исследования представлен эпидемиологическим и клиническим блоками. Приведены данные о более 52 тысячах пациентов РП, полученные за 2001–2015 гг. из

баз данных амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений, онкологических диспансеров и кабинетов, осуществляющих регистрацию и учет больных со злокачественными новообразованиями почки. В основу дескриптивных (описательных) исследований онкологической заболеваемости и смертности положены методы математической статистики, для выявления факторов риска использована аналитическая эпидемиология. Используются данные изданий государственной статистики.

Исходным материалом при изучении особенностей заболеваемости и смертности от РП послужила первичная медицинская документация о контингентах заболевших и умерших (из официальных форм государственной статистики). Рассчитаны экстенсивные, интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости населения РП и смертности от неоплазмы, с применением прямого (мировой стандарт) и косвенного методов. Представленный материал достаточен для получения достоверных результатов и обоснованных выводов, использованы корректные методы статистического анализа.

В третьей главе соискателем констатировано, что изучение эпидемиологической ситуации по РП в регионах Сибири и Дальнего Востока до настоящего времени носило фрагментарный характер. Объяснением служат неравномерность географического распространения опухоли, выраженные гендерные различия среди заболевших, неоднородные медико-статистические данные (обусловленные особенностями сбора и обработки медицинской информации), противоречивость положений о факторах риска. Наглядно представлены особенности географического распространения РП на территории Сибири и Дальнего Востока, сделан вывод о целесообразности тщательного мониторинга РП с учетом факторов риска. Такой подход позволяет формировать группы риска развития опухолей почки, что, в свою очередь,

улучшит качество профилактических и диспансерных мероприятий у изучаемого контингента больных.

В четвёртой главе автор отметил, что за период исследования в Приморском крае зарегистрированы 75,9% пациентов с РП, жителей городов, и 24,1% сельского населения, при удельном весе заболевания 5,7% и 1,8%, соответственно. Средний стандартизованный показатель заболеваемости РП среди городского населения превысил на 20,5% подобный уровень среди сельских жителей. Выявленные в работе особенности заболеваемости указывают на связь развития новообразования с климатическими условиями побережья (муссонный тип) и континентальных районов, с экологической ситуацией края, обусловленной расположением основных промышленных предприятий.

Одной из причин роста показателя смертности от РП у представителей обоих полов, жителей Приморского края, оказалась вариабельность плотности заселения территорий и возрастного состава населения. Отмечено, что ожидаемый прогнозируемый показатель прироста смертности мужчин от РП к 2020 г. (в сравнении с 2015 г.) может составить 7,5%, а женщин – с убылью -6,8%. Показатели статистически незначимы, что свидетельствует о стабилизации процесса на изучаемой территории.

В пятой главе проведен анализ факторов риска возникновения РП, с использованием методики «случай-контроль». Проведен опрос населения с оригинальной анкетой, состоящей из 7 разделов (63 вопроса о паспортных данных, профессии, характеру питания, вредных привычках, хронических заболеваниях, особенностях приема лекарственных препаратов, экологии, условиях работы и проживания, наследственности). Группа «случай» сформирована из 231 пациента с верифицированным РП (средний возраст $58,2 \pm 1,7$ года), «контроль» – 354 практически здоровых добровольцев (средний возраст $57,4 \pm 2,2$ года). Факторы вероятности развития РП

представлены разными характеристиками, что предопределило многофакторный анализ полученных сведений: профессиональная вредность пациентов (подземный труд, физическая нагрузка, контакт с нефтепродуктами, свинцом и асбестом, мужской пол, отягощенная онкологическая наследственность, возраст старше 50 лет, сопутствующие заболевания и проч.). На основании полученных результатов выявлены региональные факторы риска, разработана прогностическая модель для оценки индивидуального риска и формирования групп повышенного риска РП, что важно для активной диагностики этой патологии. Использование оригинальной компьютерной программы «ОРПП» позволило увеличить качество активного выявления опухолей на 1,9% и обеспечить повышение активной верификации РП в 3,2 раза.

В шестой главе изучены особенности хирургического лечения больных РП. Особое внимание уделено результатам органосохраняющего лечения больных новообразованием в локализованных стадиях. Изучены сравнительные характеристики качества жизни пациентов с РП после органосохраняющего и органоуносящего хирургического лечения, использованы валидизированные анкеты-опросники EORTC-QLQ C30 и MOS SF-36. Продемонстрировано преимущество органосохраняющих операций, обеспечивающих высокий общий статус здоровья и эмоциональную функцию больных. Предложенные организационные подходы обеспечили объективный выбор объема хирургического лечения, с оценкой риска вероятных осложнений (по шкале Clavien-Dindo) и прогнозом послеоперационной летальности, что в целом способствовало улучшению специализированной помощи при РП, – это наглядно продемонстрировано в приведенных клинических примерах. Разработанный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при РП, в комплексе с рациональной маршрутизацией, позволил увеличить показатель хирургического лечения больных РП (на 5%) и частоты

выполнения резекций почки (на 8,1%), в том числе в специализированном центре.

Организация и дальнейшее ведение электронного регистра, мониторинг пациентов с мРП способствовали улучшению планирования, контролю качества лечебного процесса, увеличению доступности таргетной терапии до 19,7%, что в конечном итоге позволило увеличить выживаемость этих больных с 30 до 42 мес. Показано, что использование эффективных схем таргетной терапии повышает выживаемость пациентов с мРП и увеличивает суммарные расходы на дополнительный год жизни каждого больного не более чем на 10%, что экономически оправдано.

В седьмой главе констатирован неудовлетворительный уровень оказания специализированной медицинской помощи больным РП на территории Приморского края. Высказано предположение о возможной взаимосвязи с недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети, низким показателем активной верификации РП и с низкой доступностью онкологической помощи населению сельской местности, слабой преемственностью лечебных учреждений с онкологической службой региона. Сделано заключение о необходимости активизации работы по ранней диагностике РП, выявлению факторов риска, формированию групп повышенного онкологического риска, внедрению скрининговых программ по выявлению РП и созданию условий для улучшения диспансеризации групп населения, с учетом медико-демографических, социально-гигиенических, экологических и профессиональных особенностей. Сделано заключение о необходимости организации регионального отделения онкоурологии для обеспечения специализированной онкологической помощью жителей края.

Для улучшения оказания специализированной онкологической помощи пациентам с РП сформулированы пути улучшения, заключающиеся в совершенствовании 3-уровневой системы оказания

медицинской помощи; использовании систем «ОРРП» и пособия для пациентов «Профилактика и ранняя диагностика рака почки» в медицинских организациях I и II уровней; создании специализированных онкологических кабинетов в муниципальных образованиях и городских округах; реструктуризации коечного фонда с организацией онкоурологического отделения на 45 коек для хирургического лечения больных раком почки; увеличения количества коек дневного пребывания в первичных онкологических отделениях; внедрении персонализированного подхода по алгоритму хирургического лечения пациентов с новообразованием почки; проведении мониторинга пациентов с мРП с контролем эффективности лечения; включении «Программы мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи при раке почки» в Приморском крае на период с 2017–2020 гг. и в региональный проект Приморского края «Борьба с онкологическими заболеваниями» с 2018–2024 гг.

Сделан вывод о целесообразности смещения приоритетов регионального здравоохранения на снижение смертности, профилактику, раннее выявление, скрининг и радикальное хирургическое лечение больных РП, что способно значительно увеличить численность пациентов с данным заболеванием в ранних стадиях и уменьшить расходы на дорогостоящее лекарственное лечение пациентов с мРП.

Задачи, выводы и практические рекомендации обоснованы полученными результатами. По результатам рецензии представленной работы замечаний нет. Хотелось бы знать мнение соискателя по следующим вопросам:

1. В диссертации приведено обоснование факторов риска развития рака почки, преимущественно, у городского населения региона.

Какие профильные скрининговые мероприятия у населения, с учетом групп риска этого агрессивного заболевания, следует провести в первую очередь в Сибири и на Дальнем Востоке?

2. Вами разработан и внедрен алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий повысить эффективность оказания медицинской помощи контингенту больных почечно-клеточным раком. Какие мероприятия следует предложить и реализовать для улучшения этапа диспансерного наблюдения этого контингента пациентов?

Работа написана хорошим литературным языком, доступно изложена. Число публикаций (17 научных работ в рецензируемых журналах, одобренных ВАК), а также свидетельства о государственной регистрации программы «ОРПП», «Базы данных больных злокачественными новообразованиями почки и здоровых жителей Приморского края», программы для ЭВМ «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости», «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» достаточны для отражения основных результатов исследования и свидетельствуют о глубокой проработке темы исследования. Поставленные вопросы не снижают научной новизны и практической значимости выполненной научной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Алексеевой Галины Николаевны «Эпидемиологические особенности рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока, факторы риска, ранняя диагностика и лечение» представленная 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, имеющая существенное значение для

регионального здравоохранения, изложены новые научно-обоснованные технологические и организационные решения, важные для фундаментальной и клинической онкологии.

По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, значению полученных результатов работа Алексеевой Г.Н. соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям и может быть представлена к официальной защите в специализированный ученый совет на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Официальный оппонент,
профессор кафедры онкологии, детской онкологии и
лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» МЗ РФ, заведующий хирургическим
отделением клиники ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины» РАН, доктор медицинских наук

Старцев Владимир Юрьевич

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

8 (812) 235 07 21, vlad.startsev@mail.ru

