

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Алексеевой Галины Николаевны

«РАК ПОЧКИ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность избранной темы.

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. Уровень заболеваемости РП имеет территориальную вариабельность, выше заболеваемость в экономически развитых странах, чаще встречается среди мужчин. Несмотря на то, что рост заболеваемости и темпы прироста обусловлены улучшением диагностики, частота запущенных форм РП также продолжает увеличиваться, что указывает на существование истинного прироста заболеваемости. Эпидемиологические исследования РП проводятся широко во всем мире и показывают рост заболеваемости и высокую **территориальную вариабельность**. Наиболее высокими показателями заболеваемости РП в мире отличается Чехия, среди мужчин составляет 24,1 случаев на 100 тыс. населения ($^0/_{0000}$), среди женщин – 10,5 $^0/_{0000}$, низкими – Африка и Тихоокеанские острова. В Японии, показатели заболеваемости РП которой хоть и выросли, но остаются одними из самых низких – 7,8 и 3,0 $^0/_{0000}$ соответственно, что вероятно обусловлено высоким уровнем организации программ профилактики и медицинской помощи. Показатели смертности от РП могут быть обусловлены экономическим развитием стран и регионов, однако разница между регионами менее существенна благодаря использованию в экономически развитых странах современных медицинских

технологий, проведению эффективных диагностических и профилактических мероприятий. В России наиболее высокой заболеваемостью РП характеризуется мужское население Сибирского (интенсивный показатель – 20,9, стандартизованный показатель – 16,3 ‰) и Дальневосточного федеральных округов (интенсивный показатель – 18,4, стандартизованный показатель – 14,5 ‰). Смертность от РП у мужчин этих округов в 1,2 раза выше, чем по России. Несмотря на некоторое улучшение диагностики, сохраняется высокий удельный вес (до 20,4 %) больных с запущенным опухолевым процессом, высокая однолетняя летальность (в РФ – 16,1 %, в СФО – 14,6 %, в ДФО – 14,8 %). Необходимо отметить, что улучшение ранней диагностики РП, может быть достигнуто проведением ультразвукового исследования почек, однако это экономически нецелесообразно, и во всем мире для РП отсутствуют скрининговые программы. Доля активно выявленных заболеваний в России остается низкой и проблема противораковой борьбы является актуальной в целом и каждой территории Российской Федерации в отдельности. Исследование модифицированных факторов риска РП среди населения позволяет совершенствовать профилактику РП и дает возможность влиять на заболеваемость, а выявление индивидуальных факторов риска и формирование групп риска позволяет раннее выявление и своевременное лечение рака, что в итоге должно привести к снижению смертности. Исходя из вышеизложенного цель проведенного исследования: изучить территориальные, временные закономерности распространения РП в регионе Сибири, 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, является актуальной. Формулировка цели отражает основную идею исследования. Для достижения цели диссертантом было поставлено 7 задач, решение которых отражено в ходе работы.

Научная новизна исследования.

В работе Г.Н. Алексеевой впервые дана оценка и выявлены особенности онкоэпидемиологической и демографической ситуации в регионе Сибири, Дальнего Востока и Приморского края за период (2001 – 2015 гг.) времени и представлен прогноз роста показателей заболеваемости РП в регионе Сибири и Дальнего Востока. Автором показана высокая вариабельность показателей заболеваемости РП, определены территории повышенного риска, в которые вошли Омская, Иркутская, Магаданская, Сахалинская области и Камчатский край. Выявлено резкое повышение стандартизованного показателя заболеваемости с 30 – 34 до 35 – 39 лет у мужчин в 4,7 раза, у женщин в 1,9 раза и определен пик заболеваемости раком почки в возрастной группе 65–69 лет, а смертности в 70–74 года. В биоклиматических и экологических зонах Приморского края выявлен значимый рост относительного риска в критической экологической зоне и биоклиматической зоне побережья.

Анализ смертности от РП населения Приморского края, показал рост не значимый показателей в динамике, превышение показателей смертности над аналогичными показателями в РФ, однако по прогнозу характеризует стабилизацию этих показателей.

В работе выявлены новые модифицируемые факторы риска развития РП – профессиональные, связанные с образом жизни, питанием, сопутствующей патологией, на основании которых разработана прогностическая модель и новая медицинская технология - автоматизированная программа «Оценка риска рака почки», применение которой позволило улучшить раннюю диагностику в 1,3 раза и повысить активную выявляемость в 3,2 раза.

Автор разработала оригинальный алгоритм для определения объема операции локализованного рака почки, комплексная система учета и мониторингования пациентов с метастатическим РП, что позволило повысить доступность эффективность лечения. Внедрение научно обоснованной

региональной программы позволило улучшить показатели оценки состояния онкологической помощи больным РП в Приморском крае.

Практическая значимость работы. Выявленные в результате популяционного исследования особенности медико-демографической ситуации, тенденции изменения структуры и показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований позволили обосновать рекомендации по совершенствованию онкологической помощи населению Приморского края.

Внедрение компьютерной программы «Оценка риска рака почки», электронного регистра больных с метастатическим РП, алгоритма определения объема хирургического лечения, алгоритма маршрутизации больных, реструктуризация коечного фонда и совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи способствуют повышению доступности, качества, эффективности лечения, положительно влияя на выживаемость и снижая показатели смертности больных с РП. Работу Алексеевой Г.Н. можно считать исследованием с очевидной практической значимостью.

Обоснованность использованных методов и достоверность полученных результатов и положений диссертации.

Достоверность полученных диссертантом результатов основывается на достаточном эпидемиологическом материале (данные за 15 летний период), уточнении исходного материала, системности подхода и использовании современных методов статистического анализа. Высокий методический уровень исследования подтверждает статистическую значимость полученных результатов, обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту. Личный вклад автора в выполнении диссертационной работы не вызывает сомнения.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и печатных работах. По теме опубликовано 48 печатных работ, в том числе 17 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получены: 4

свидетельства о государственной регистрации («Оценка риска рака почки», «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости», «База данных больных злокачественными новообразованиями почки и здоровых жителей Приморского края» и «База данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии»).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Алексеевой Г.Н. имеет классическую структуру, изложена в традиционном стиле на 342 страницах, содержит 5 глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 373 источника, из них 220 отечественных и 153 иностранных авторов, работа иллюстрирована 66 таблицами и 57 рисунками. На основании введения можно сделать заключение об актуальности проведенных исследований. Для достижения четко сформулированной цели диссертантом было поставлено 7 задач, решение которых отражено в ходе работы.

Литературный обзор представляет глубокий анализ научной литературы по заболеваемости, смертности от РП в мире и России и проблемам диагностики и лечения этой патологии. Показаны сложности ранней диагностики, дефицита программ профилактики и отсутствие скрининга, подробно освещены известные и требующие подтверждения факторы риска возникновения РП. Автором обсуждены виды хирургического и лекарственного лечения РП и указаны проблемы и актуальные вопросы по улучшению результатов лечения. Обзор написан хорошим языком, содержит необходимое количество рисунков и таблиц, которые облегчают восприятие материала.

Во II главе «Материалы и методы» содержится информация об использованных объектах исследования и методических подходах с применением современных методов статистического анализа, что делает полученные данные убедительными и достоверными. Работа выполнена на

основе уточненной базы данных заболеваемости и смертности, сформированной в лаборатории эпидемиологии Томского НИИ онкологии и содержащей сведения о 52 059 пациентах с впервые выявленными случаями ЗНО почки. Блок клинических исследований представлен 3 766 пациентами, больными РП и 1 896 умерших от него, находящимися в базе данных популяционного ракового регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» за период с 2001 по 2015 гг. Анализ факторов риска возникновения РП проведен по методу «случай–контроль» путем анкетирования, где содержится 63 вопроса, достаточное количество материала для обработки с применением методов аналитической эпидемиологии.

Для оценки экономической эффективности таргетных препаратов, применяемых в лечении пациентов с метастатическими РП, проведен расчет коэффициента «затраты–эффективность» на основе построения марковской модели, описывающей динамику прогрессирования и гибели пациентов, оценивающий удельную стоимость года жизни пациента.

В 3 и 4 главах представлена основная базисная часть работы, которая посвящена изучению онкоэпидемиологическим особенностям РП в изучаемом регионе, написана наиболее обстоятельно и объёмно, наглядно иллюстрирована. Здесь впервые в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах дан анализ медико-демографической ситуации за длительный период времени. Определены территориальные, временные и возрастные тренды заболеваемости РП и смертности от него населения изучаемого региона, оценена динамика, выявлен рост и территориальная вариабельность показателей заболеваемости, получены прогнозные данные о стабилизации смертности. Установлено, что показатели большинства территорий соответствуют уровню среднероссийских, выделены территории повышенного риска (Иркутская, Омская, Магаданская области и Камчатский край).

Автором изучены особенности заболеваемости РП городского, сельского населения, а также проживающего в различных биоклиматических зонах и определен относительный и эпидемиологический риск развития РП. Исследование региональных факторов риска, влияющих на возникновение РП показала значимость подземного труда, метаболического синдрома, отягощенной наследственности, повышающих риск развития РП в 5-8 раз. Сопутствующих заболеваний - травмы почек, кисты почек, контакта со свинцом, асбестом более чем в 3 раза и позволила автору разработать научно обоснованную программу «Оценка риска рака почки», позволяющую улучшить раннюю диагностику в 1,3 раза и активную выявляемость в 3,2 раза.

В главе «Оптимизация организационных подходов персонализированного лечения рака почки» проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения, качества жизни, изучены послеоперационные осложнения по современной классификации Клавьен-Диндо. Показаны хорошие результаты проведения резекции почки с медианой времени ишемии 15 минут, низкое количество рецидивов и рассчитана одногодичная, трехгодичная и пятилетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения, которые соответствует данным литературы. Для определения риска осложнений избрана нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., уровень которой обуславливал сложности планируемой операции. Для расчета прогноза летальности и коморбидности пациентов отдано предпочтение индексу Чарлсона, который наиболее приемлемый для данного исследования. Г.Н. Алексеева научно обосновала критерии созданного алгоритма тактики и определения объема хирургического лечения локализованного РП, используя системный подход автор получил сопоставимые с российскими и зарубежными, показатели выживаемости после хирургического лечения с более высоким качеством жизни при органосохраняющих операциях, а также увеличение доли хирургического органосохраняющего лечения при РП.

Еще одним важным шагом в исследовательской работе в поиске персонализированных подходов в лечении стало проведение клинического и экономического обоснования эффективности лекарственного лечения пациентов с метастатическим РП. При планировании лекарственной терапии и выборе таргетного препарата учитывались клинические рекомендации, факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC. Мониторинг пациентов и оценка результатов персонализированного подхода позволили достичь 20 месяцев безрецидивной выживаемости при одной и нескольких линиях терапии и увеличение общей выживаемости с 30 месяцев после одной линии таргетной терапии до 42 месяцев при нескольких линиях лечения. Организация и ведение регистра, мониторинг пациентов с метастатическим РП улучшили планирование, контроль над качеством лечения и способствовали увеличению доступности таргетной терапии до 19,7 %. Формирование и наполнение электронного регистра больных с метастатическим РП рекомендована автором для дальнейших научных исследований и практического применения во всех медицинских организациях для повышения качества, доступности таргетной терапии. Преимущества предложенных подходов подтверждены увеличением выживаемости, приемлемой переносимостью и оценкой экономической эффективности.

В главе «Состояние онкологической помощи населению приморского края и пути ее совершенствования» на модели Приморского края проведен анализ состояния онкологической помощи больным РП за период 2011–2015 годов. Комплексный подход по улучшению онкологической помощи населению при РП реализован разработкой научно обоснованной Программы, включающей мероприятия по улучшению состояния онкологической помощи больным с РП, новые методологические подходы, позволяющие персонализировать лечение больных РП, внедрение которых привело к улучшению показателей состояния онкологической помощи

большим РП в Приморском крае, несмотря на то, что уровень ряда показателей, характеризующих эту службу, хуже, чем в целом по РФ.

Соответствие автореферата и рецензируемой работы

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Аргументировано показана необходимость использования эпидемиологической и клинической части диссертации при планировании и реализации мероприятий национальной программы «Онкология» и ее региональных программ, при планировании научных исследований по проблемам профилактики онкологических заболеваний, общественного здоровья и здравоохранения, для включения в образовательные программы при подготовке врачей общей практики и онкологов, а также в непрерывном медицинском образовании на кафедрах онкологии медицинских вузов.

Замечания к работе:

В работе рисунки 1, 2 и 3 заимствованы из зарубежных печатных источников.

Спорно утверждение автора (странице 43) «Увеличилась роль хирургии в лечении больных РП, однако подходы и результаты хирургического лечения РП нуждаются в дополнительных исследованиях». Роль хирургии в лечении РП всегда была и остается ведущей. На сегодняшний день определяется место различных вариантов хирургического лечения в лечении РП: роботическая хирургия, лапароскопическая хирургия, открытая хирургия. Определяется место и показания в лечении РП к фокальным методам лечения - радиочастотная абляция, криодеструкция и высокочастотная абляция и др.

Возникли вопросы к таблице 9 пациентов получавших таргетную терапию, где включены большая часть пациентов, не имеющих метастатическую стадию заболевания.

По тексту диссертации встречаются неточности с математической обработкой материала. (Пример стр. 108 представлено ..было зарегистрировано 3 766 случаев РП, из них 2 059 у мужчин (54,7 %) и 1 707 у женщин (45,3 %). Среди мужского населения случаи заболевания РП в этот период встречались на 20,6 % чаще)

При чтении диссертации возникли вопросы

На самом деле автор считает операцию радикальная нефрэктомия простой? Почему? (Опыт хирурга, желание пациента, технические возможности и экономические интересы учреждения, или другое, например, выполнение «простой» лапароскопической нефрэктомии, вместо возможной, но более сложной, открытой резекции почки Стр. 179)

Почему при «простой» операции нефрэктомии кровопотеря составила $300 \pm 146,6$ (одинаково с резекцией почки, а проводимая гемотрансфузия составила $1000,0 \pm 409,4$, при резекции почки $750,0 \pm 297,5$)? Таблица 37

Чем объяснить разность общей пятилетней выживаемости, при том что по стадии опухоли группы сопоставимы и эти стадии T1-2 (Общая выживаемость в обеих группах представлена на рисунке 38. Показатели общей пятилетней выживаемости больных после хирургического лечения были сопоставимы, и несколько выше в подгруппе «резекций почки» ($p > 0,05$) по сравнению с подгруппой больных, перенесших нефрэктомию, и составили 89,1% и 72,0 % соответственно)?

Однако эти замечания ни в коей мере не умаляют значения выполненной работы.

Заключение

Таким образом, в представленной диссертационной работе Алексеевой Г.Н «РАК ПОЧКИ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ», выполненной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.01.12 – онкология, решена крупная научная проблема повышения эффективности ранней диагностики рака почки и оптимизации онкологической помощи за счет разработки новых организационных подходов раннего выявления и персонализированного лечения рака почки. Работа соответствует 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 N 335), а автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент
 Профессор кафедры хирургии
 с курсом мобилизационной подготовки
 и медицины катастроф
 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
 д-р мед.наук

В.Р. Латыпов

Данные об авторе отзыва: Латыпов Виктор Равильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес 634050 г. Томск, Московский тракт, 2, телефон мобильный +79061992459, адрес электронной почты vitya.latypov@mail.ru

