

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, Рыкова Ивана Владимировича на диссертацию Алексеевой Юлии Владимировны **«Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы Алексеевой Ю.В. не вызывает сомнений поскольку рак прямой и ободочной кишки занимает одно из ведущих мест среди всех онкологических заболеваний и является одной из основных причин заболеваемости и смертности у людей старшей возрастной группы. Больные старше 60 лет составляют более 80% от всех заболевших. Пациенты пожилого и старческого возраста отягощены не только сопутствующими заболеваниями, но и гериатрическими синдромами. Согласно литературным данным, летальность среди пожилых пациентов связана с ухудшением течения сопутствующих заболеваний и прекращением или задержкой специального противоопухолевого лечения ввиду высокой токсичности. Геронтологические больные часто получают недостаточно оптимальное лечение в связи с сохраняющимися предубеждениями об их физической и ментальной слабости, а также наличием множественных сопутствующих заболеваний и возрастных расстройств жизнедеятельности органов, которые могут создать трудности при лечении.

Отсутствие единых критериев определения тактики лечения геронтологических больных колоректальным раком, зачастую является причиной снижения объема лечения таких пациентов. Эксперты

международного общества онкогеронтологии SIOG рекомендовали проведение комплексной гериатрической оценки для определения для оценки функционального состояния больных пожилого и старческого возраста, прогнозирования рисков неблагоприятных исходов и определения тактики лечения. На сегодняшний день существует множество гериатрических опросников для оценки когнитивных функций, депрессии, нутритивного статуса, коморбидности, способности пациентов к самообслуживанию и других гериатрических синдромов, однако все они не адаптированы для онкологических больных. Многие исследования подтверждают, что наличие гериатрических синдромов повышает риски развития неблагоприятных исходов различных методов специализированного лечения онкологических больных. Это обстоятельство свидетельствует в пользу того, что в процессе лечения онкогериатрических больных должна принимать участие мультидисциплинарная команда. Однако, существующие стратегии лечения онкологических больных пожилого и старческого возраста не предполагают проведения мероприятий, направленных на коррекцию гериатрического статуса, поэтому сведения о пользе коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии представляются весьма скудными.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на повышение эффективности первой линии противоопухолевой терапии у больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте с помощью оценки и коррекции гериатрических синдромов, чему и посвящена диссертационная работа Алексеевой Ю.В.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава

России в период с 2018 по 2021 гг. Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности – 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, пункту 6. План и протокол исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка №9/170 от 29.10.2018, протокол заседания №13).

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Автором на достаточном для анализа клиническом материале (180 больных метастатическим колоректальным раком) выполнена оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов, влияния коррекции гериатрических синдромов на функциональный статус больных, сравнение профиля токсичности химиотерапии, бессобытийной и общей выживаемости у больных с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов. Проведенное исследование позволило установить различия в частоте встречаемости основных гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком среднего и пожилого возраста. Отмечено значимое влияние коррекции гериатрических синдромов на функциональное состояние больных пожилого и старческого возраста. Представленное исследование демонстрирует клиническую значимость проведения противоопухолевой терапии по схеме FOLFOX-6±Bev на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов, которая выражается в улучшении профиля токсичности химиотерапии, непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Результаты проведенного исследования доложены на многих российских и международных конференциях, в том числе ESMO Congress (Lugano, 2021).

Основное содержание работы изложено в 5 печатных работах, из них 1 в рецензируемых научных изданиях (ВАК) и 2 входит в международную реферативную базу данных Scopus. Подготовлено 3 учебных пособия для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного

профессионального образования. Получен 1 патент на изобретение № 2766664 на «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» заявка от 09.06.2021, опубликовано 15.03.2022, бюл. № 8.

Результаты исследования, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 27.12.2021).

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения исследования и непосредственном участии в получении исходных данных. Автор освоил представленные методики и самостоятельно вела больных.

Результаты исследований представлены подробно и полно, иллюстрированы в достаточном объеме, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялись как методы непараметрической, так и параметрической статистики. Достаточный объем выборки, грамотное использование современных исследовательских методик и корректное применение методов статического анализа позволили автору решить поставленные задачи, концептуально обосновать положения, выносимые на защиту и получить достоверные выводы, вытекающие из результатов исследования. На их основании сформулированы практические рекомендации, доступные к реализации.

Научная новизна диссертационного исследования

Использование в диссертационной работе Алексеевой Ю.В. мультидисциплинарного подхода к определению тактики лечения на

основании комплексной оценки и коррекции гериатрических синдромов улучшает токсический профиль химиотерапии и функциональное состояние больных МКРР пожилого и старческого возраста, что способствует повышению эффективности первой линии системного противоопухолевого лечения. Впервые разработан способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения, что подтверждается патентом РФ № 2766664.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленные в диссертационном исследовании Алексеевой Ю.В. данные, несомненно, имеют не только теоретическую, но и практическую значимость, так как демонстрируют новые возможности для повышения эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком геронтологического профиля. Адаптированный способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста, является простым и удобным инструментом гериатрической оценки онкологических больных. Заявленный способ позволяет оценить гериатрический статус и принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов, что позволяет снизить токсический профиль первой линии противоопухолевой терапии и улучшить показатели двухлетней бессобытийной и общей выживаемости. Необходима дальнейшая апробация представленного способа у больных с другими злокачественными новообразованиями для определения тактики лечения.

Также значимый интерес для науки и практики представляет собой разработанный мультидисциплинарный подход к лечению больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста, основанный на оценке гериатрических синдромов и проведение выявленных нарушений в процессе противоопухолевой терапии. Данный подход

способствует улучшению функционального состояния больных, переносимости химиотерапии, и позволяет соблюдать запланированный режим лечения. Необходимо повышение квалификации специалистов по геронтологии и гериатрии, с целью повышения качества оказания медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста.

Общая характеристика работы

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из: обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В конце диссертации в качестве приложений представлены гериатрические опросники, используемые в исследовании. Диссертация содержит 14 таблиц и 18 рисунков. Список литературы состоит из 17 отечественных и 81 зарубежных источников.

В обзоре литературы отмечено, что лечение больных пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой современной медицины, в связи со стремительным старением населения. Колоректальный рак является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди населения старшей возрастной группы и характеризуется высокой смертностью. В обзоре отражены основные причины неоптимального лечения данной группы больных, проанализированы основные недостатки в определении тактики лечения и роли комплексной гериатрической оценки в принятии решения. Обоснованы актуальность проблемы и необходимость проведения оценки и коррекции гериатрических синдромов с целью повышения эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о высокой компетенции автора в изучаемом вопросе.

Глава «Материал и методы» содержит критерии включения пациентов в исследование, дизайн исследования, характеристику больных, описание проведенных обследований самого онкологического заболевания и гериатрических синдромов. Описаны критерии оценки противоопухолевого ответа и токсического профиля химиотерапии. Подробно представлены методы коррекции основных гериатрических синдромов. Все этапы работы выполнены автором исследования. В мультидисциплинарной команде участвовали врач-онколог, терапевт, невролог, гастроэнтеролог, клинический психолог, врач ЛФК и другие профильные специалисты. В исследование были включены 180 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), которые были разделены на группы. Проспективная группа с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов включала 41 больного в возрасте от 60 до 81 лет и 21 больного среднего возраста (4-59 лет). В группе исторического контроля пациенты проходили лечение без оценки и коррекции гериатрических синдромов: 63 пациента пожилого и старческого возраста от 60 до 76 лет, и 55 пациентов среднего возраста. Все больные получали первую линию противоопухолевой терапии по схеме FOLFOX-6±Bev с 2015 по 2020 гг в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 4 под глав, что соответствует поставленным задачам. Оценена частота встречаемости основных гериатрических синдромов у больных мКРР в зависимости от возраста. Показано, что распространенность основных клинических гериатрических синдромов выше у больных старше 60 лет.

В соответствии со второй задачей исследования выполнена оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус, эффективность лечения и токсический профиль первой линии системной терапии у больных мКРР в зависимости от возраста. Клинически значимое влияние коррекция гериатрических синдромов оказывает на снижение болевого синдрома, повышение физической активности и улучшение показателей нутритивного статуса. Токсический профиль химиотерапии

объективный ответ, клинический значимый ответ и бессобытийная выживаемость значимо не отличались у больных как пожилого, так и среднего возраста на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов.

Третьей задачей было сравнить эффективность лечения и токсический профиль первой линии системной терапии у больных мКРР в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов. По результатам исследования наблюдаются значимые отличия токсического профиля химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов по сравнению с группой без КГС: анемия 1-3 степени развивалась у 56,1% против 82,5% ($p < 0,01$); нейтропения 3 степени не зарегистрирована против 11% ($p < 0,05$); гепатотоксичность 1 степени – у 2,4% против гепатотоксичности 1-3 степени – у 46% ($p < 0,001$), соответственно. По данным многофакторного анализа больных метастатическим колоректальным раком на фоне противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов отмечено увеличение медианы двухлетних бессобытийной выживаемости (ОР 0,5 [95% ДИ 0,325; 0,801], $p = 0,003$) и общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p < 0,05$).

Четвертой задачей является разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения. Заявленный метод объединяет оценку основных гериатрических характеристик и оценку функционального состояния онкологических больных и позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов. Выполнен ROC-анализ (чувствительность – 88,24%, специфичность – 93,18%, $p < 0,001$).

Глава «Результаты собственных исследований» хорошо иллюстрирована, содержит достаточное количество таблиц и графиков.

В обсуждении автор сопоставляет собственные результаты и литературные данные. На основании полученных результатов

сформулированы четкие выводы и практические рекомендации которые могут быть использованы в клинической и научно-педагогической деятельности. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком, отлично иллюстрирована. Автореферат отражает основные положения диссертации. Опубликованные научные работы полностью отражают основные материалы исследования.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. В диссертации встречаются некоторые стилистические неточности и опечатки, однако они не снижают его ценность и не сказываются на общей положительной оценке представленной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

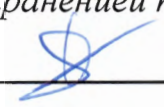
Таким образом, диссертация Алексеевой Юлии Владимировны «Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является научно-квалификационной работой, теоретические и практические положения которой можно квалифицировать как решение важной задачи, связанной с клинко-морфологическим обоснованием важных факторов неблагоприятного прогноза больных раком молочной железы.

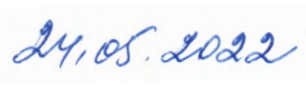
Диссертационная работа Алексеевой Юлии Владимировны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24

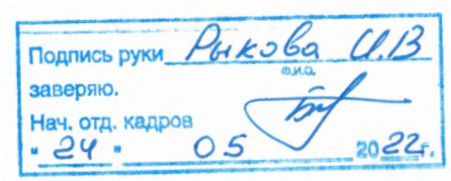
сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением онкологии и паллиативной помощи
Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения
«Санкт-Петербургская клиническая больница РАН»,

к.м.н. **Рыков Иван Владимирович** 

согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных
Рыков Иван Владимирович 

Подпись к.м.н. Рыкова И.В., заверяю
Должность
ФИО




194017, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д.72, лит.А,
тел.: 8 (812) 292-29-67
hospital@spbkbbran.ru

