

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича 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

В современном обществе сохраняется устойчивая тенденция увеличения средней продолжительности жизни населения. По данным Международного общества онкогеронтологии (SIOG), около 25 % пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями находятся в возрасте 65–74, 22 % – 75-84, и около 7,5 % из них – 85 лет и старше. Общеизвестно, что пожилой и старческий возраст является главным фактором развития колоректального рака. Заболеваемость данной патологией коррелирует с увеличением возраста. Таким образом, в этой возрастной группе данная патология занимает первое место в структуре злокачественных заболеваний и характеризуется высокой частотой летальных исходов.

С другой стороны, с возрастом снижается функциональность, и происходит накопление морбидных и инволютивных изменений, формирующих гериатрические синдромы, приводящие к развитию старческой астении. Прогресс в лекарственной терапии, широкое применение комбинированных подходов в лечении распространенных форм заболевания привели к значимому улучшению отдаленных результатов в последние два десятилетия. Однако гериатрические синдромы напрямую связаны с риском развития тяжелых осложнений химиотерапии.

Согласно мнению экспертов SIOG, причиной неоптимального лечения больных пожилого и старческого возраста являются предубеждения врача о высоких рисках лечения и сомнения в физической, функциональной и психической сохранности онкогериатрических пациентов. Выбор тактики лечения часто осуществляется на основании оценки хронологического, а не биологического возраста пациента. На самом же деле когорта гериатрических пациентов неоднородна по функциональному статусу. На сегодняшний день не существует стандартизированных и объективизированных критериев отбора гериатрических больных для специализированного противоопухолевого лечения. Кроме того, шкалы, применяемые в гериатрии, не адаптированы для онкологии, а онкологические шкалы не учитывают особенности гериатрических пациентов.

Современные стандарты оказания специализированной помощи больным метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста не включают оценку гериатрического статуса, и коррекцию выявленных гериатрических нарушений, с целью повышения эффективности лечения. Имеющиеся к настоящему времени литературные данные подтверждают перспективность мультидисциплинарного подхода к определению тактики лечения больных пожилого и старческого возраста, однако нет достаточных сведений о роли оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне проведения системного противоопухолевого лечения.

Таким образом очевидно, что диссертационная работа Алексеевой Ю.В., посвященная повышению эффективности первой линии противоопухолевой терапии у больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте путем оценки и коррекции гериатрических синдромов, является актуальной и направлена на решение важных для медицины и науки задач.

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

Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки, включенных в исследование пациентов (180 больных метастатическим колоректальным раком, которые получали химиотерапию по схеме FOLFOX-6±Bev, сопоставимых по основным характеристикам). Выполнена оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов, влияние коррекции гериатрических синдромов на функциональный статус больных, сравнение токсичности химиотерапии, бессобытийной и общей выживаемости у больных с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов. Сбор данных, их анализ и интерпретация, изложение результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций достаточно обоснованы и имеют практическое значение.

Проведен достаточный объем исследований с использованием современных и информативных методов диагностики. Результаты, приведенные в работе, статистически значимы и обработаны с использованием современных методов статистики. Все вышперечисленное свидетельствует о том, что полученные результаты, основные научные положения и выводы исследования являются достоверными и обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, и рекомендаций

Результаты диссертационного исследования Алексеевой Ю.В. обладают безусловной новизной и практической значимостью. В ходе работы автором впервые проведено лечение больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста с учетом оценки и комплексной коррекции гериатрических синдромов. Данный метод лечения демонстрирует значимую клиническую пользу, которая выражается в улучшении токсического профиля химиотерапии и функционального

состояния больных, что способствует повышению эффективности первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста.

Автором исследования 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

Полученные в диссертационном исследовании данные имеют не только теоретическое, но и прикладное значение, так как открывают новые возможности для повышения эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста. Разработанный автором способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста, является простым и удобным инструментом гериатрической оценки адаптированным для онкологических больных, который позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов с учетом гериатрического статуса, и тем самым снизить риск развития тяжелых нежелательных явлений и повысить эффективность первой линии противоопухолевой терапии. Необходима дальнейшая апробация представленного способа у больных с другими злокачественными новообразованиями.

Наблюдение больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста мультидисциплинарной командой и проведение коррекции гериатрических синдромов в процессе противоопухолевой терапии, способствует улучшению функционального состояния больных и снижению токсического профиля лечения, что позволяет соблюдать запланированный режим терапии. Несомненно,

необходимо внедрить в программу повышения квалификации всех профильных специалистов, принимающих участие в лечении онкогериатрических больных, курсы по геронтологии и гериатрии, с целью повышения качества оказания медицинской помощи этой группе населения.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения и 4 глав: 1 глава – обзор литературы, 2 глава – материал и методы, 3 глава – результаты собственных исследований, 4 глава – обсуждение собственных результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 18 рисунками, 8 приложениями. Библиографический указатель включает 98 источников (17 отечественных и 81 зарубежных).

В обзоре литературы отмечено, что МКРР у больных пожилого и старческого возраста является серьезной медицинской проблемой, решение которой невозможно без познания основных возрастных особенностей, присущих онкогериатрическим больным. В обзоре отражены современные представления о роли комплексной оценки и коррекции гериатрических синдромов в лечении онкологических больных, проанализированы основные достижения, недостатки и противоречия в определении тактики лечения больных пожилого и старческого возраста, обоснованы актуальность проблемы и поставленных автором задач для ее решения. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о высокой компетенции автора в изучаемом вопросе.

Глава «Материал и методы» содержит характеристику больных и методов исследования. Приведены критерии включения пациентов в исследование, подробно описаны использованные методики комплексной оценки и коррекции гериатрических синдромов, а также оценки

эффективности и токсичности первой линии химиотерапии. Все этапы работы выполнены самим исследователем, коррекция гериатрических синдромов проводилась мультидисциплинарной командой с участием врача-онколога, терапевта, невролога, гастроэнтеролога, клинического психолога, врача ЛФК и других профильных специалистов. В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 180 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), в возрасте от 45 до 81 лет, получавших первую линию противоопухолевой терапии по схеме FOLFOX-6±Bev с 2015 по 2020 гг в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Дизайн исследования предполагал проспективную часть, в которой был проведен набор больных для проведения лечения на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов. В данную группу включено 62 пациента, из них 41 больной в возрасте от 60 до 81 лет, и 21 пациент среднего возраста (45-59 лет). Все пациенты в данной группе находились под наблюдением мультидисциплинарной команды. В группу исторического контроля включено 118 однократно пролеченных больных, которые получали первую линию химиотерапии без оценки и коррекции гериатрических синдромов.

В III главе представлены основные результаты исследования. Первым этапом перед началом лечения была выполнена оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов у больных мКРР в проспективной группе. Анализ полученных данных показал, что больные мКРР старше 60 лет и среднего возраста имеют схожие показатели нутритивного статуса, для обеих групп характерно наличие когнитивных нарушений, снижение инструментальной активности и зависимость от посторонней помощи. Однако распространенность основных клинических гериатрических синдромов выше у больных старше 60 лет.

Вторым этапом 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. Этот этап демонстрирует значимое влияние коррекции

гериатрических синдромов на функциональное состояние больных пожилого и старческого возраста, которое выражается в снижении болевого синдрома, повышении физической активности и улучшении показателей нутритивного статуса. Также особенностью этого этапа, является достижение схожих показателей токсического профиля химиотерапии и непосредственных и отдаленных результатов лечения у больных как пожилого, так и среднего возраста на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов.

Третьим этапом выполнено сравнение эффективности лечения и токсического профиля первой линии системной терапии у больных мКРР в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов. Проведение оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии привело к снижению профиля токсичности у больных старше 60 лет 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. Снижение токсического профиля химиотерапии способствовало соблюдению запланированного режима лечения, что в свою очередь позволило улучшить результаты лечения. Многофакторный анализ показал, что у 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], $p < 0,05$).

Основным результатом диссертационного исследования является разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения. Особенностью данного метода является то, что он объединяет оценку основных гериатрических характеристик и оценку функционального состояния

онкологических больных. Заявленный способ позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов. Выполнен сравнительный анализ компонентов адаптированного гериатрического опросника, таких как оценка способности пациента к самообслуживанию, когнитивных функций и недостаточности питания, с альтернативными гериатрическими тестами предназначенными для оценки данных нарушений (чувствительность – 88,24%, специфичность – 93,18%, $p < 0,001$).

Глава «Результаты собственных исследований» написана хорошим литературным языком, воспринимается легко, благодаря наличию ярких рисунков, корректных таблиц и графиков – замечаний по полноте изложения и проведенного анализа нет.

В заключении автором приведено критическое сопоставление собственных и литературных данных, представлены четкие практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте. Шесть выводов полностью отражают содержание работы и новизну полученных данных. Практические рекомендации вытекают из полученных результатов и могут быть использованы в клинической и научно-педагогической деятельности.

Диссертация написана и отредактирована как глубокое и полноценное научное исследование, 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

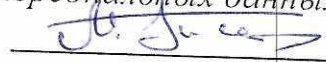
Таким образом, диссертация Алексеевой Юлии Владимировны «Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является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

Заместитель главного врача по онкологии
ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»,
Д.м.н., профессор
Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич



согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных
Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич



Подпись д.м.н. Тер-Ованесова М. Д., заверяю
Заместитель Директора по управлению персоналом
Зыкина Елена Александровна



129128, Москва, ул. Будайская, д.2,
тел.: +7 (499) 181-24-52
ckb2semashko@mail.ru

