

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Теплякова Валерия Вячеславовича на диссертационную работу Агаева Дергаха Камаледдин оглы на тему «Персонафицированный выбор лечения больных опухолями костей таза с применением аддитивных технологий и компьютерного моделирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.8. Травматология и ортопедия.

### Актуальность темы исследования

Хирургическое лечение опухолей костей таза представляет собой одну из наиболее сложных задач в современной онкоортопедии. Это обусловлено анатомической сложностью тазового кольца, что затрудняет выполнение радикальных резекций. Кроме того, даже при успешном удалении опухоли сохраняется проблема функциональной реконструкции, от которой напрямую зависит качество жизни пациентов.

С 1970-х годов, с развитием комбинированных методов лечения, показатели выживаемости пациентов возросли, что стало следствием увеличения количества органосохраняющих операций. Хотя «золотым стандартом» реконструкции длинных костей является модульное эндопротезирование, для таза не существует универсальных протезов. Существующие методы реконструкции часто приводят к неудовлетворительным функциональным результатам и высокому риску осложнений.

Развитие технологий персонализированной медицины, таких как компьютерное моделирование и 3D-печать, совершило переворот в подходе к лечению. Все это позволяет выполнять радикальные резекции R0, благодаря индивидуальным резекционным шаблонам (тем самым значительно сокращая количество рецидивов) и изготавливать индивидуальные имплантаты, адекватно замещающие удаленные участки костей таза. Однако в мировой и отечественной практике до сих пор недостаточно исследований, которые позволили бы всесторонне оценить хирургические, онкологические и функциональные результаты индивидуального эндопротезирования костей таза. Таким образом, представленная работа обладает высокой научной и практической актуальностью и значимостью.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации выполнен комплексный анализ онкологических, хирургических и функциональных результатов индивидуального эндопротезирования костей таза на достаточно большом материале, включающем 65 хирургических вмешательств. Предложена классификация определения адекватности установки фиксирующих элементов в тела крестцовых позвонков. Разработан алгоритм метода обезболивания при неадекватной фиксации эндопротеза.

Оценена частота осложнений по Henderson и Clavien-Dindo в зависимости от типа резекции костей таза по Enneking. Выполнен анализ ортопедических осложнений и факторов, приводящих к их возникновению. В ходе проводимой работы разработаны и внедрены модифицированные трабекулярные штифты, позволяющие снизить такого рода осложнения, как остеолит и поломка фиксирующего элемента.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Представленные в работе теоретические положения, выводы, методические подходы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе основаны на глубокой и тщательной проработке ретроспективного и

перспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам, подтверждаются проведенным на современном уровне исследованием. Для получения достоверных результатов автором использованы методы математического (статистического) анализа и клинические методы. Представленный объем материала (62 пациента, которым было выполнено 65 хирургических вмешательств по индивидуальному протезированию костей таза) и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных и обоснованных выводов и практических рекомендаций. Обработка полученных данных проводилась с применением современных статистических методов. Достоверность представленных данных подтверждается также актом проверки первичного материала. В ходе проводимой работы получены три патента на изобретение РФ.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Агаева Дергаха Камаледдин оглы написана в традиционном стиле. Материал изложен на 158 страницах, иллюстрирован 90 рисунками и 35 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, глав, описывающих предоперационное компьютерное моделирование и аддитивное производство, результатов исследования, обсуждения, выводов, списка сокращений, списка литературы из 115 источников, из которых 26 отечественных и 89 зарубежных работ и приложений.

Структура научного труда отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В разделе «**Введение**» автором обоснована актуальность исследования, четко сформулирована цель исследования, и, для её достижения сформулированы 5 задач. Представлена практическая значимость работы, степень научной разработанности, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и

апробация результатов. Указаны публикации по теме диссертации, объем и структура работы, личный вклад автора. **Замечаний нет.**

В **I главе** «Компьютерное моделирование и аддитивные технологии в лечении больных опухолями костей таза» представлен детальный обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой проблеме. В работе освещена текущая ситуация в области хирургического лечения этой патологии, систематизированы ключевые этапы становления и развития технологий компьютерного моделирования и аддитивного производства. Особое внимание уделено демонстрации современных возможностей клинического применения таких инструментов, как интраоперационная компьютерная навигация, персонализированные резекционные шаблоны и индивидуальные 3D-печатные эндопротезы таза. Построение главы логическое, читается легко и с интересом. **Замечаний нет.**

**II глава** приведены характеристики 62 пациентов, которым выполнено 65 хирургических вмешательств с применением компьютерного моделирования и аддитивных технологий. Представлено распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли, в котором преобладали больные с хондросаркомой – 60%; объемов резекций костей таза в соответствии с классификацией Enneking, где преобладали типы резекций P2+3 (34%) и P1+2 (31%). Одномоментные реконструкции костей таза индивидуальными имплантами после резекции костей таза были выполнены при 46 операциях (70,8%), еще в 15 наблюдениях (23,1%) выполнена отсроченная реконструкция эндопротезами. 4 пациентом с послеоперационными осложнениями произведено реэндопротезирование (6,2%). Детально описаны методы предоперационного обследования, представлен алгоритм выбора способа реконструкции костей таза в зависимости от онкологического и ортопедического прогноза. Подробно описана предоперационная подготовка и этап хирургического вмешательства, послеоперационный период и реабилитация после индивидуального протезирования костей таза, а также использованные современные оценочные шкалы и программы статистической обработки. **Замечаний нет.**

В главе III «Предоперационное моделирование и аддитивное производство» детально изложены последовательные этапы создания индивидуальных имплантатов. Для достижения успешных клинических результатов особое внимание уделяется важности мультидисциплинарного взаимодействия биоинженера, рентгенолога и онкоортопеда. Подробно описаны используемые технологии 3-D принтинга, их преимущества и недостатки, методики изготовления и материалы для 3-D моделей таза и резекционных шаблонов, макета эндопротеза, а также характеристики используемого титанового сплава, методика и процесс изготовления индивидуального эндопротеза. Детально описаны типы фиксирующих элементов (спонгиозные винты, трабекулярные и модифицированные трабекулярные штифты) и оптимальные зоны их установки, варианты обработки эндопротеза в зоне контакта имплант-кость для достижения большей стабильности и остеоинтеграции. Ряд описанных уникальных инновационных решений подтверждены патентами на изобретение. Хорошо иллюстрированы варианты дизайна индивидуальных эндопротезов установленных после обширных резекций костей таза в соответствии с классификацией резекций по Enneking, подробно представлены методы их фиксации. Далее приведена скрупулёзная характеристика используемых для каждого конкретного импланта фиксирующих винтов и штифтов, обоснована целесообразность их установки в тот или иной сегмент опилов тазовых костей. Важным результатом главы является предложенная и хорошо проиллюстрированная оригинальная классификация, оценивающая точность позиционирования фиксирующих элементов в телах крестцовых позвонков.

**Замечаний нет.**

Глава IV представляет результаты исследования. В ней проведен комплексный анализ онкологических, хирургических и функциональных исходов лечения. Онкологическая эффективность оценена на основе показателей общей и безрецидивной выживаемости в группах с различной степенью злокачественности опухоли, закономерно и достоверно было показано, что при опухолях G1-2, рецидивов не отмечено, в то время как при опухолях G3 рецидивы были у 54,5%

пациентов. При одноэтапном эндопротезировании костей таза индивидуальным эндопротезом после резекции опухоли с применением персонифицированных резекционных шаблонов у 46 пациентов край резекции R1 отечен у 3 (6,5%) больных. Локальные рецидивы развились у 8 (17,4%) пациентов, а 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 72,8%, что соответствует литературным данным говорит о пользе применения резекционных шаблонов.

Хирургические результаты включают оценку продолжительности операций и объема интраоперационной кровопотери, с установлением их достоверной зависимости от типа резекции по Enneking и типа хирургического вмешательства.

Функциональные исходы подробно проанализированы с помощью шкалы MSTS и сопоставлены между различными типами резекций, показаны и обоснованы достоверные различия в результатах. В целом, через 6 месяцев после операции результат составил 77%, что соответствует хорошей функции конечности. При анализе качества жизни, болевого синдрома онкологических пациентов до и после выполненного хирургического вмешательства по шкалам Карновского и Уоткинса были выявлены статистически значимые улучшения ( $p=0,001$ ).

На основании тщательного анализа рентгенологических и клинических признаков разработана классификация определения корректности установки фиксирующих элементов в тела крестцовых позвонков. Всего было установлено 89 винтов, из них 74% корректно, остальные с некоторыми отклонениями. Только одному пациенту потребовалась переустановка одного винта, в остальных наблюдениях проявления были купированы консервативными мероприятиями. Представлен алгоритм выбора метода обезболивания для пациентов с некорректно установленными фиксаторами.

В разделе ортопедических осложнений по классификации Henderson детально изучены частота и причины развития, остеолита и механических поломок фиксирующих элементов в зависимости от их типа и локализации установки; воспалительные осложнения; частота рецидивов. Показано, что из 234 спонгиозных винтов и трабекулярных штифтов асептическая нестабильность

развилась в 11 наблюдениях (4,7%), в 8 (72,7%) — это были спонгиозные винты. Чаще всего нестабильность возникала при установке винтов в S2-S3 позвонки (4 (17,4%) и 2 (25%), соответственно). Все данные статистически достоверны. Показано, что применение модифицированных трабекулярных штифтов приводит к меньшему проценту осложнений.

Перипротезная инфекция зафиксирована у 13 (20%) пациентов, что потребовало удаления имплантов в 8 наблюдениях, остальные 5, были сохранены.

В целом, осложнения по Henderson развились у 37 пациентов (56,9%). У 29-ти пациентов (44,6%) развилось по одному осложнению, у 8 пациентов (12,3%) — более одного. В связи с развившимися осложнениями десять протезов таза 10 (15,4%) были удалены. В целом 5-ти летняя выживаемость эндопротезов составила 75%, что можно считать очень хорошим результатом.

Завершает анализ послеоперационных осложнений классификация по системе Clavien-Dindo с идентификацией ключевых факторов, влияющих на их развитие.

Четырем больным было выполнено реэндопротезирование в связи с развившимися осложнениями. Осложнений не отмечено. Показано, что реэндопротезирование индивидуальных имплантов костей таза является сложным и многоэтапным лечением.

**Замечания** На стр. 75 -... Общее количество пациентов в нашем исследовании составило 62. Хирургических вмешательств с протезированием костей таза 3D-протезами было выполнено 65. Общая медиана периода наблюдения — 24 месяца. Максимальный период наблюдения — 181 месяц. Медиана периода наблюдения после выполненной операции в объеме реконструкции костей таза индивидуальными эндопротезами составила 18 месяцев. Максимальный период наблюдения — 87 месяцев. Не понятно, о какой группе больных идет речь?

В обсуждении и заключении автор критически сопоставляет полученные данные собственного исследования с результатами зарубежных и отечественных исследований.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов исследований автора, полностью отражают суть поставленных задач. Основные положения диссертационного исследования были представлены соискателем на конгрессах и форумах. Результаты диссертации отражены в 6 печатных работах, опубликованных в ведущих российских изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки. Оформлено 3 патента Российской Федерации на изобретения.

В целом, диссертация хорошо проиллюстрирована, автор показывает хорошее знание материала и его скрупулёзный анализ по всем параметрам. Работа написана хорошим языком и оставляет благоприятное впечатление. Имеют место некоторые незначительные замечания по построению предложений, разобранные с автором в личной беседе.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Давая оценку диссертационной работе Агаева Дергаха Камаледдин оглы в целом, следует сказать, что она посвящена, безусловно, актуальной проблеме клинической онкологии, которая успешно решена автором. Практическая значимость работы не вызывает сомнения. Проведенное исследование позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения этого сложного контингента больных.

Приведенные замечания не значимы и не имеют принципиального характера.

Автореферат и опубликованные по теме научные работы отражают суть диссертации. Автором решены все поставленные задачи и достигнута основная цель исследования.

В ходе проводимой работы разработан и внедрен способ резекции костей с применением персонифицированного шаблона (патент на изобретение №

RU2778613). Также зарегистрирован патент на персонифицированный шаблон для резекции костей № RU2797262, который применяется при хирургическом лечении опухолей костей сложных анатомических локализаций. Разработанный способ фиксации эндопротезов костей и набор устройств для осуществления этого способа (патент на изобретение №RU2779359) позволил снизить количество осложнений, связанных с нестабильностью импланта и поломок фиксирующих элементов.

Автором выявлена зависимость функционального результата по шкале MSTS от типа резекции по Enneking. Наименьшие показатели были установлены после резекции всей половины костей таза (P123). Частота осложнений по Henderson и Clavien-Dindo чаще всего встречалась при типе резекции P123 по Enneking. Остеолиз фиксирующего элемента чаще всего развивался при установке в тела S2 и S3 позвонков. Наилучшие показатели были достигнуты при фиксации в подвздошную кость.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику центра онкоортопедии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Результаты проведенной работы и данные рекомендации должны быть внедрены в практическую деятельность онкологических учреждений занимающихся лечением больных указанных локализаций.

## Заключение

Диссертационная работа Агаева Дергаха Камаледдин оглы на тему «Персонализированный выбор лечения больных опухолями костей таза с применением аддитивных технологий и компьютерного моделирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой завершенное, самостоятельно выполненное научно-квалификационное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения больных опухолями костей таза с применением компьютерных и аддитивных технологий.

По своей актуальности, научной новизне, практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.8. Травматология и ортопедия.

*Дано согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

### Официальный оппонент

Заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология), профессор  
Тепляков Валерий Вячеславович

*22.09.2025г.*

**Подпись д.м.н. профессора Теплякова Валерия Вячеславовича «заверяю»**

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

д.м.н., профессор

Цаллагова Земфира Сергеевна  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86  
тел. +7 (495) 334-23-35, mail: mailbox@rncrr.ru, сайт https://www.rncrr.ru