

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук РЯБЫХ Сергея Олеговича
на диссертацию ВАЛИЕВА Аслана Камраддиновича:
**«МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПОЗВОНОЧНИКА.
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ,
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ»**,
представленную на соискание учёной степени
доктора медицинских наук по специальности
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН - Алиев Мамед Багир Джавад оглы.

Актуальность темы научного исследования.

Актуальность проблемы совершенствования протокола диагностики и лечения метастатических поражений позвоночника подтверждается количеством публикаций (более 5,6 тыс. публикаций, из них 397 за 2021 год! в базе PubMed по поисковым запросам «spine metastases», со средним ежегодным приростом работ около 10%). В работах рассматриваются вопросы ранней диагностики, нозологической формы первичной опухоли, оценки общего состояния, степени распространённости очагов и коморбидности, степени механической и неврологической нестабильности подходы к лечению (стратегические, селекционные, технолого-зависимые и т.д.), их тактическое разнообразие, а также оценки исходов, неразрывно связанной с эволюцией технологий лечения пациентов выбранной нозологической группы и непрерывным пересмотром межэкспертных мультипрофильных протоколов. Большинство изложенных аспектов сохраняют статус «нерешенных».

В качестве обоснования актуальности сам автор приводит резюме работы D. Choi «Выбор оптимального объема хирургического лечения является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни онкологического больного, возможным риском и конечным результатом операции» [Choi, D. Review of metastatic spine tumor classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumor Study Group. / D. Choi, A. Crockard, C. Bungert et al. // EurSpineJ. –2010].

Сам автор четко аргументирует актуальность по итогам систематизированного обзора «...за прошедшие годы изучено много факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с метастазами в позвоночник, однако в настоящее время на первое место выходит онкологический статус, который зависит от морфологической формы первичной опухоли, степени ее диссеминации, чувствительности к химио-лучевому воздействию. Именно он определяет продолжительность жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник. Выбор метода лечения является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни, возможным риском и конечным результатом операции. Однако единых стандартов хирургического лечения метастазов в позвоночник до сих пор нет.»

Непрерывное совершенствование шкал прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник для разработки и редакции алгоритмов их рационального обследования и лечения в экстренном и плановом порядке явилось основанием этой работы.

Именно это позволяет говорить о **корректности формулирования цели** диссертационного исследования А.К. Валиева, которая определена как «разработать универсальную шкалу прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник для определения адекватной персонализированной тактики лечения».

Для достижения оставленной цели автором поставлены и последовательно решены пять задач, которые укладываются в два направления:

- *аналитико-прогностическое* – провести анализ выживаемости пациентов после лечения метастазов в позвоночник и определить факторы, повлиявшие на продолжительность жизни (задача 1); сравнить эффективность разработанной в данном исследовании универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и наиболее распространенных прогностических шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer (задача 2); оценить объем использованных в данном исследовании видов хирургического лечения метастазов в позвоночник и сравнить его с рекомендациями шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer (задача 3);
- *лечебно-тактическое* - обосновать тактику выбора лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов и разработать показания к различным видам хирургического вмешательства в объеме, необходимом для улучшения качества жизни больных (задача 4); разработать оптимальный алгоритм диагностики и лечения метастазов в позвоночник на основе вновь созданной универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов (задача 5).

Дизайн работы соответствует одноцентровому ретро-амбиспективному нерандомизированному открытому 20-летнему исследованию. Объектом исследования были 460 пациентов метастатическим поражением позвоночника на фоне различных нозологических форм опухолевого процесса. Отдельно отмечу сроки набора материала и оценки отдаленного результата, что подчеркивает научную значимость и достоверность исследования в рамках реестрного наблюдения. В процессе многокомпонентного этапного лечения *на первом этапе всем пациентам* выполнялись варианты хирургического (n=358, 77,9% пациентов), лучевой (n=66, 14,3%) или химиотерапии (n=36, 7,8%), 448 (97,39%) из 460 больных проведен *второй этап* лечения в объеме химиотерапии (n=341, 76,3%), лучевой терапии (n=65, 14,3%) или повторного хирургического вмешательства (n=42, 9,4%). Персонализированная тактика хирургического лечения определялась с учетом рекомендации международной группы по изучению опухолей позвоночника (Global Spinal Tumor Study Group).

В дизайне исследования четко прослеживается три последовательных шага для решения поставленных задач: (1) анализ диагностических данных обследования с оценкой прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник и обоснованием значимых критериев диагностики; (2) сравнительный анализ результатов лечения пациентов с метастазами в позвоночник; (3) сравнение результатов применения открытых и минимально инвазивных оперативных вмешательств с использованием непараметрических статистических методов, с предварительным формированием однородных подгрупп КММ; (4) обоснование применения нового лечебно-диагностического алгоритма.

В процессе исследования и решения 2, 3, 4, 5 задач использовали обоснованные данными литературного обзора современные *клинические, лучевые, функционально-прогностические* критерии оценки: (болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins; соматического статуса с определением индекса Karnofsky; ортопедического статуса; неврологического статуса с оценкой по шкале Frankel; КТ- и МРТ-исследования пораженного отдела позвоночника; биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием; для оценки распространенности первичной опухоли проводили КТ грудной и брюшной полостей и малого таза с внутривенным контрастированием, КТ-ангиографию, ПЭТ, УЗКТ; у всех больных оценивали ожидаемую продолжительность жизни по наиболее распространенным прогностическим шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer.

Критерии оценки избраны корректно в соответствии с поставленными задачами. Дополнительным инструментом межэкспертной оценки были результаты многопрофильного консилиума, в котором принимали участие

хирург-онколог, вертебролог, химиотерапевт, лучевой терапевт и при необходимости невролог.

Всем пациентам выполняли оперативное вмешательство. Пациентам с быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой в виде нарастающих парезов и параличей обследование и хирургическое лечение выполнялось в экстренном порядке.

Анализ цифровых данных и построение модели прогностической значимости признаков проведен с использованием мощного современного пакета статистических программ, адекватных поставленным задачам. Таким образом, **обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации** базируется на достаточном клиническом материале (460 человек), обеспечением однородности изучаемой основной когорты за счет применения критериев включения и исключения, разделения ее на сопоставимые по большинству параметров группы и их длительным послеоперационным наблюдением (более 24 месяцев), применении современных клиничко-лучевых методов исследования, соблюдения научной методологии и применения адекватных методов статистической обработки данных, подтверждающих их **достоверность**.

Новизна полученных результатов состоит (1) в создании научнообоснованной электронной универсальной прогностической шкалы оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник с обоснованием в качестве новых предикторов (фактора «вариант выявления заболевания»; специфических прогностических факторы продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающие особенности данных нозологических форм опухоли). Точность ее прогнозов составила 86,5%, что превышает аналогичный показатель шкал Tomita (62,7%) и Bauer (58,9%) и шкалы Tokuhashi (71,5%); (2) как результат ее применения, в определении объема хирургического лечения и конкретизированы показания к его проведению; (3) в разработке алгоритма ведения больных с метастазами в позвоночник, включающий рациональный план персонализированного обследования и выбор объема хирургического лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больных.

Эти аспекты представляются принципиально новым направлением в интегральной оценке критериев течения диссеминированного онкологического процесса, а именно прогноза ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник с обоснованием в качестве новых предикторов, селекции технологий лечения с оценкой их результативности на основе оценки риска развития осложнений и прогноза исходов лечения, на мой взгляд,

определяют ключевой тренд современной спинальной онкохирургии (при наличии достаточных стандартных когорт пациентов с мультифакторной оценкой критериев и статистической базы обоснования алгоритмов прогноза), а именно - разработку систем поддержки принятия решений на основании четких критериев и алгоритмов с обоснованием на их основе индивидуализированных программ хирургической коррекции. Все перечисленное имеет важное научное, клиническое прогностическое значение, а также определяет технологическую преимущество в лечении.

Значимыми для науки и практики являются следующие позиции, обоснованные автором:

- получены новые сведения об эффективности хирургического лечения метастазов в позвоночник;
- проведен анализ и сравнение эффективности распространенных в клинической практике шкал прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник;
- разработана математическая модель универсальной прогностической шкалы индивидуальной оценки ожидаемой продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник на основе факторов, характеризующих онкологический статус пациента и его клиническое состояние до начала лечения;
- на основании факторов прогноза сформулированы показания к выбору объема лечения метастазов в позвоночник в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больного;
- разработан алгоритм рациональной персонифицированной тактики ведения пациентов с метастазами в позвоночник;
- использование разработанной электронной универсальной прогностической шкалы индивидуальной оценки ожидаемой продолжительности жизни больных и алгоритма диагностики и лечения метастазов в позвоночник позволяют: сократить сроки обследования пациентов за счет рационального использования современных диагностических технологий, индивидуально оптимизировать объем хирургического лечения метастазов в позвоночник, исходя из ожидаемой продолжительности жизни больного (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190 «Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения» (Приложение 8)).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация изложена на 235 страницах текста, иллюстрирована 39 рисунками, 85 таблицами. Библиографический список содержит 163 источников литературы, в том числе 4 отечественных и 159 зарубежных авторов. Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы.

Во **введении** автор раскрывает актуальность диссертационного исследования, подчёркивая распространённость, диагностические и тактические сложности в лечении пациентов с метастазами в позвоночник, необходимость совершенствования тактики хирургического лечения, что обусловило цель исследования и задачи её достижения; представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту; приводит сведения об апробации и внедрении в практику результатов диссертации.

Глава 1 «Обзор литературы» по сути **«Современные аспекты диагностики, прогноза и лечения пациентов с метастазами в позвоночник»** представляет собой самостоятельный раздел диссертации, целью которого является на принципах доказательной медицины осветить актуальность и проблемы диагностики и лечения избранной нозологической группы.

Автором проведен анализ 163 источников литературы с последовательным и четким изложением распространённости патологии, диагностики, проблем и тенденций выбора хирургического лечения, оценки результатов лечения, отдельно отмечу обзор прогностических шкал оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов для выбора метода лечения с позиции доказательной медицины. Нельзя не согласиться с автором, что *«целесообразность участия пациентов с СПС в принятии решений, касающихся методов лечения, подтверждает тот факт, что на данный момент отсутствуют доказательства преимущества того или иного хирургического метода»*.

Автор акцентирует внимание на отсутствие тождественности данных прогноза ожидаемой продолжительности жизни по наиболее валидным шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer, что определяет мотивацию авторского исследования и ядро работы.

Как следствие в резюме по главе автор констатирует *«Выбор метода лечения является сложной задачей и базируется на тонком балансе между ожидаемой продолжительностью жизни, возможным риском и конечным результатом операции»*.

Материал, представленный в главе, даёт представление о современном состоянии избранной автором тематике исследования и убеждает в

необходимости совершенствования хирургической тактики лечения пациентов с метастазами в позвоночник.

Замечания. Недостатком главы может являться отсутствие представления дизайна поиска и отбора источников, кажущийся дефицит источников (163 источников литературы, 4 отечественных и 159 зарубежных), а также их стратификация по уровню доказательности, что определяет соответствие дизайну систематизированного обзора. Однако нозологическая ниша и межпрофильность тематики, акцент на мета-анализы, «разновекторность» вариаций доказательств результативности, не полная эффективность критериев диагностики, прогнозирования и технологий лечения пациентов с метастазами в позвоночник могут быть обоснованием для отказа от четкого дизайна систематизированного обзора.

Глава 2 «Материалы и методы исследования». Представленный дизайн исследования даёт полную картину методологии научного исследования, использованной автором в диссертации. Первичная когорта включала 460 пациентов с различными нозологическими формами опухоли: 278 женщин (60,4%) и 182 (39,6%) мужчины.

Пациенты всесторонне обследованы с использованием адекватных современных клинических и инструментальных методов исследования оценки неврологического, соматического статуса и оценки качества жизни пациентов. Акцентировано внимание на групповой оценке наличия сопутствующих заболеваний и факторов операционного риска.

Подробно дана характеристика статуса пациентов в зависимости от нозологической формы первичной опухоли, методы комбинированного и хирургического лечения. Результаты данных клинического осмотра и инструментальных методов оценки состояния больных обработаны адекватно подобранными методами медицинской статистики.

Заключение по главе не представлено.

Глава 3 «Результаты диагностического обследования и оценки прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник» представляет описание исходного состояния пациентов с позиции оценки онкологического, вертебрального и неврологического статуса. Автором корректно подобраны и применены современные инструменты статистического анализа и прогнозирования. Отмечено, что из 460 больных, у 136 (29,6%) метастазы в позвоночник были первым проявлением опухоли, 324 пациента, у которых метастазы в позвоночник выявлены после диагностики первичной опухоли, получили различные виды противоопухолевой терапии. У 61,3% (259/424) пациентов восприятие интенсивности боли соответствовало 7 и более баллам по VAS, 69,4% (294/424) - использовали наркотические анальгетики (3-4 балла по

шкале Watkins). Большинство пациентов (74) с неврологическим дефицитом (64,9%; 48/74) не могли самостоятельно передвигаться из-за нижней параплегии с полным (19%) или частичным (24,3%) нарушением чувствительности (степени А и В) и глубоким парезом (21,6%; степень С).

Анализ результатов 136 больных с метастазами в позвоночник в качестве первичного проявления опухоли показал, что 66,2%; (90/136) выявлено множественное поражение костей скелета, у 67,6% (92/136) больных были висцеральные метастазы.

Автором подчеркивается отсутствие тождественности данных прогноза ожидаемой продолжительности жизни по наиболее валидным шкалам Tomita, Tokuhashi и Bauer. Отсутствие внутриэкспертного консенсуса иллюстрируется в представленных клинических примерах.

Установлено, что у большинства статус соответствовал индексу Karnofsky 60-70%. Благоприятный прогноз по шкале Tomita получен у 40% больных, умеренный прогноз – у 24,3% и неблагоприятный прогноз – у 35,7%. По шкале Tokuhashi была практически аналогичной, однако частота неблагоприятного прогноза составила только 24,8%, что на 10,9% ниже аналогичного показателя по шкале Tomita. Частота благоприятного прогноза по шкале Bauer (Таблица 3.3.3) кардинально отличалась от предыдущих двух шкал и составила только 8,3%, что примерно в 5 раз ниже результатов оценки по шкалам Tomita и Tokuhashi. По шкале Bauer у 55,2% больных получен умеренный прогноз возможностью паллиативного лечения. Это наиболее высокий показатель среди трех использованных шкал, он в 2,3 раза превысил частоту аналогичной оценки по шкале Tomita и в 1,5 раза по шкале Tokuhashi.

Резюме по главе не представлено.

Глава 4 «Результаты лечения пациентов с метастазами в позвоночник» представлены разработки диссертанта по технике хирургических вмешательств и результатах их внедрения в практику. Автором выполнено сравнение динамики: интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins, степени неврологического дефицита по шкале Frankel, общего функционального состояния по шкале Karnofsky. Показано *достоверное снижение болевого синдрома* по шкале VAS (в 3 раза уменьшение частоту нестерпимой боли с 1,4% до 0,5% ($p=0,0087$), более чем в 10 раз - частоте сильной боли с 59,9% до 5,7% ($p=0,0074$), в 4,5 раза снижение частоты приема наркотических анальгетиков с 69,4% до 15,1% ($p=0,0046$)), что отражает эффективность лечения. Полное исчезновение неврологических симптомов констатировано у 21,6% больных ($p=0,000...$), частоты нижней параплегии в 1,6 раза – с 43,3% до 27% ($p=0,027$).

Отдельный интерес представляет сравнительная оценка хирургической тактики, основанной на внутриэкспертной оценке консилиума с рекомендациями

наиболее валидных прогностических шкал. Показано, что количество радикальных оперативных вмешательств практически совпало с рекомендациями шкалы Tokuhashi – 12,9% и 11,4%, соответственно. Частота выполненных паллиативных операций была в 1,6-3,1 раза ниже, а симптоматических – в 1,3-2,7 раз выше рекомендаций шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer (*решение задачи 3*).

Глава отлично иллюстрирована клиническими примерами с анализом рентгенометрических и клинических, в т.ч. отдаленных результатов.

Резюме по главе не представлено.

Замечание: Изложение анализ методик хирургического лечения в порядке степени агрессии способствовало удобству восприятия данных, также нет сводной таблицы(таблиц) данных для сравнительного анализа используемых техник. Структура осложнений не представлена, при интересе и актуальности сравнительной оценки результатов открытых и малоинвазивных вмешательств.

Глава 5 «Выбор и обсуждение прогностических факторов ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник» представляется мне ключевой.

Рассмотрены факторы, характеризующие онкологический статус пациента до хирургического лечения метастазов в позвоночник, учитывались нозологическая форма первичной опухоли и категории скорости ее роста.

Глава изложена в форме конечного цикла обоснования новой прогностической модели: анализ 141 признака (из них 106 специфических и 15 предикторов их 7 наиболее валидных шкал) -> Сравнительная оценка их результативности с позиции нозологической формы первичной опухоли, скорости ее роста, степени диссеминации -> Моделирование сценариев и оценка достоверности прогноза -> Статистическая оценка значимости выбранных прогностических факторов.

Показано, что из 15 факторов, включенных в основополагающие специализированные прогностические шкалы, только 2 присутствуют во всех шкалах («количество висцеральных метастазов» и «нозологическая форма первичной опухоли») и еще 2 – в большинстве из них, это «количество метастазов в кости» и «общий функциональный статус пациента». Уровень клинических проявлений метастатического поражения позвоночника не влиял на продолжительность жизни пациентов, в то время как наличие висцеральных метастазов, особенно множественных, явилось плохим прогностическим признаком: 65,9% больных с метастазами в висцеральные органы прожили менее 6 месяцев, причем у 41,1% было поражено более 2 зон. Также показано отсутствие влияния степени неврологического дефицита на продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения метастазов в позвоночник.

Исходя из проведенного анализа, автор обосновывает наиболее информативные факторы прогноза продолжительности жизни пациентов после хирургического лечения: (1) нозологическую форму первичной опухоли, (2) сценарий выявления заболевания, (3) количество метастазов в позвоночник, (4) количество зон метастатического поражения висцеральных органов, (5) общий функциональный статус (индекс Karnofsky), (6) болевой статус (индекс Watkins).

Отдельный интерес представляет методика и результаты статистическая оценка значимости выбранных прогностических факторов с помощью мощного набора инструментов однофакторного и многофакторного анализа. Достоверными критериями в модуле «Анализ выживаемости» с помощью анализа Кокса обоснованы (1) общий функциональный статус (индекс Karnofsky), (2) болевой статус (индекс Watkins), (3) количество метастазов в позвоночник, (4) количество зон метастатического поражения висцеральных органов, (5) сценарий выявления заболевания. Также обоснованы дополнительные критерии при частых формах первичного онкологического процесса (*решение задачи 1*).

Резюме по главе не представлено.

Замечаний по оформлению главы нет.

Глава 6 «Разработка и обсуждение прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник» является квинтэссенцией аналитической работы автора. Автором применен оригинальный прием перевода 5 выбранных прогностических критериев в систему троичной логики, что позволило их унифицировать, обеспечить простоту и достаточную точностью прогнозирования. В главе детально изложена методика и результаты расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник с определением чувствительности, специфичности и точности в трех модальностях «Неблагоприятный», «Умеренный», «Благоприятный».

Общая точность прогнозов по предложенной модели шкалы оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник составляет 86,5%; *чувствительность* неблагоприятного прогноза – 84,5%, умеренного прогноза – 80,5%, благоприятного прогноза – 89,3%; *специфичность* неблагоприятного прогноза – 87,2%, умеренного прогноза – 87,8%, благоприятного прогноза – 82,8%.

Проверка расчетов прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник показала, что все показатели выживаемости находятся внутри выделенных промежутков времени.

Сравнение прогноза продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник по шкалам Tomita, Tokuhashi, Bauer авторской шкалой показало, что по точности, чувствительности и специфичности она превосходит наиболее распространенные в настоящее время шкалы Tokuhashi, Bauer и Tomita (*решение задачи 2*).

Предложенная модель универсальной прогностической шкалы оценки продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник: (1) опробована на основной выборке из 460 пациентов и 100 больных, не включенных в данное исследование; (2) содержит 6 общих прогностических факторов, которые всегда можно оценить до начала лечения метастазов в позвоночник; (3) впервые учитывает «сценарий выявления заболевания». Данный прогностический фактор не включен ни в одну из известных специализированных шкал, имеет общую точность прогноза 86,5%; хорошо предсказывает благоприятный и неблагоприятный исход заболевания с чувствительностью 89,3% и 84,5%, специфичностью – 82,8% и 87,2%, соответственно.

К несомненным достоинствам предложенной шкалы также можно отнести и включение специфических предикторов продолжительности жизни больных раком молочной железы, раком почки и раком легкого, отражающих особенности данных нозологических форм опухоли и обеспечивающих более точный прогноз.

Важное тактическое и практическое значение имеет таблица и алгоритм выбора методов и опций лечения метастазов в позвоночник и показаний к ним в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни пациентов и urgency (*решение задачи 4 и 5*).

Замечаний по оформлению главы нет.

В **Заключении** автор последовательно останавливается на всех аспектах проблемы улучшения результатов лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника, которые нашли своё решение в диссертационном исследовании. Цель исследования полностью достигнута благодаря решению поставленных в работе задач, а завершающие работу **выводы и практические рекомендации** вытекают из изложенного материала, основываются на достоверных данных, обусловленных объемом наблюдений и выполненных исследований, применением мощного аппарата статистической обработки численных результатов с получением статистически значимых различий; соответствуют поставленным в диссертации задачами исследования, представляют большой научный и практический интерес, а их количество не оставляет впечатление избыточности.

В приложении представлены методические материалы, на которые опирался диссертант при выполнении своего исследования.

Автореферат позволяет получить достаточное представление материалов диссертации для научного и практического внедрения.

Рекомендации по использованию результатов исследования. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении онкологами, хирургами, травматологами-ортопедами и нейрохирургами, специализирующимся в области онковертебрологии, а также в учебном процессе профильных кафедр онкологии, травматологии и ортопедии и нейрохирургии медицинских ВУЗов страны.

Общая оценка диссертации. Достоинства и недостатки в оформлении и содержании диссертации.

Диссертационное исследование написано в четко структурированном стиле, грамотно изложено с логичным представлением материала. Иллюстративный материал является естественным дополнением к тексту. При этом в целом оставляет благоприятное впечатление во многом за счет избранного пациент-ориентированного подхода, детальной оценке как литературных данных, так и результатов лечения. Несомненно, заслуживает положительной оценки. Нельзя не отметить педантичный статистический анализ данных, аргументацию заключений и выводов, комфортный для восприятия стиль изложения. Редкие опечатки и стилистические ошибки («однозначным показанием к хирургическому лечению являются»; «некоторые пациенты в течение нескольких лет»; «это позволило пациентке прожить без рецидива заболевания в позвоночнике еще минимум 2 года»; «логические функции троичной логики») не влияют на восприятие материала.

По теме диссертации опубликованы 29 печатных работ рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 22 – в журналах, входящих в реферативные базы Web of Science, Scopus. 29 научных работ, в том числе – 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, связанные с темой диссертационной работы. Получено одно свидетельство о государственной регистрации программы.

Однако остается определенная недосказанность в некоторых фрагментах работы, коррекция которых могла улучшить ее качество и восприятие:

- 1. На мой взгляд существует перекос в сторону прогнозирования с одной стороны и оценку результативности различных методик с другой. Т.к. у большинства пациентов ведущим проявлением вертебрального синдрома был болевой и неврологический дефицит отрадно было бы увидеть*

- таргетные показатели необходимой декомпрессии и четкие критерии нестабильности для фиксации ПДС.*
2. *Ряд приведенных рисунков (Рисунок 2.2.1.2 - Схема декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией) демонстрирует общепринятую технику и создают впечатление избыточности.*
 3. *Не корректно оформлена таблица 3.2.4.*
 4. *При представлении нозологической структуры и структуры вмешательств более наглядно использовать радиальные диаграммы, а не табличную форму, для средневзвешенных данных - диаграммы по типу «ящик с усами».*
 5. *Аббревиатуры ППР и ПОР не расшифрованы в таблицах 6.2.2, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.6, 6.2.7, 6.2.8, 6.2.10, 6.2.11, 6.3.2, 6.3.3.*
 6. *По одной из ключевых Глав 3 логично обосновать резюме с преимуществами и ограничениями существующих шкал оценки прогноза жизни, а также обосновать наиболее актуальные диагностические критерии.*
 7. *Вывод 5 носит скорее директивный, чем доказательный характер.*

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не меняют суть работы, не снижают общей положительной характеристике диссертации, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

В плане научной дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. *В оценки исходного статуса онкологических пациентов с метастазами в позвоночнике планирования лечения (Глава 3) автор акцентирует внимание на оценки прогноз жизни по шкалам Tomita, Tokuhashi, Bauer (и их различиях) и базировался на результатах многопрофильного консилиума. Почему автор при принятии решения о тактике лечения не использовал шкалу SINS?*
2. *Учитывая эволюцию таргетной терапии, уточнение критериев прогноза продолжительности жизни, накопление данных о результативности и структуре осложнений TES, какие показания для en blok спондилэктомии на взгляд автора сохраняют актуальность? Носят ли они статус «абсолютных»?*
3. *Изучали ли авторы аспект вторичной нестабильности сегментов позвоночника после инструментальной фиксации и его актуальность с учетом прогноза? Если, да, то в чем ее основные причины и какая частота ревизионных вмешательств?*

Заключение.

Диссертация **Валиева Аслана Камрадиновича** на тему: **«Метастатические опухоли позвоночника. Современные возможности диагностики, индивидуальное прогнозирование, персонализация лечения»**, представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия, по объёму исследований, методическому уровню, актуальности, научной новизне и практической значимости является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной и клинической проблемы онкологии и онкоортопедии - улучшение исходов хирургической лечения пациентов с метастатическими поражениями позвоночника.

Диссертация полностью соответствует 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), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора наук, а её автор – Валиев Аслан Камрадинович – заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по проектам, образованию и коммуникации
ФГБУ «НМИЦ ТО имени Н.Н. Приорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.15 - Травматология и ортопедия)



Сергей Олегович Рябых

27 апреля 2022 г.

Подпись д.м.н. Рябых С.О. заверяю:

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ТО имени Н.Н. Приорова» Минздрава России,
кандидат медицинских наук




Марчел Степанович Ветрилэ

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

г. Москва, 127299, ул. Приорова 10, 8(495)744-40-10, cito@cito-priorov.ru

E-mail: RyabykhSO@cito-priorov.ru