

**В диссертационный совет 21.1.032.01
(Д001.017.01) на базе ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
онкологии им Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

**Отзыв
официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора

Мушкина Александра Юрьевича

**на диссертацию Валиева Аслана Камрадиновича
“МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПОЗВОНОЧНИКА.
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ,
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ”**

**представленную на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.6. “Онкология, лучевая терапия”**

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

Актуальность

Актуальность исследования А.К.Валиева определяется, с одной стороны, высокой частотой метастатических поражений позвоночника при различных локализациях опухолевых поражений, с другой – выросшими возможностями комплексной терапии вертебральных метастазов и дифференцированием подходов к выбору лечебной тактики. Совершенствование хирургических техник операций на позвоночнике,

рост возможностей и доступности лучевой терапии, создание таргетных препаратов, действующих на конкретные морфологические варианты опухолевых поражений и их подтипы повышают эффективность их лечения. Вместе с тем, критерии оценки исходов лечения метастатических опухолей позвоночника становятся более жесткими и конкретными, а выбор тех или иных вариантов планируемых операций обосновывается не только технической возможностью их выполнения, но определяется такими критериями, как ожидаемое качество жизни пациентов, а также прогнозируемый период жизни после диагностики заболевания, а также проведенного варианта лечения.

В последние годы при лечении метастатических поражений позвоночника все большее внимание уделяется нехирургическим методам - лучевой и химиотерапии, в то время, как показания к оперативному лечению все больше ограничиваются. Считается, что принимая решение об операции, хирург должен помнить о том, что продолжительность жизни большинства пациентов с метастатической опухолью позвоночника зависит от ее типа и стадии; у части из них она может составить несколько месяцев, при этом риск развития потенциально возможных послеоперационных осложнений может достигать 30%. В последние годы все более широкую поддержку находит мнение о том, что оперативное лечение следует проводить лишь в случае ожидаемого прогноза срока жизни пациента более 3 месяцев, а его цель - сводить к контролю интенсивности болевого синдрома, сохранению или восстановлению неврологических функций, локальному контролю роста опухоли. (Al-Qurainy R. et al. 2016.; Flanagan E. P et al. 2017). И это несмотря на то, что даже у пациентов с продолжительностью жизни менее 3 месяцев возможно на период дожития значительное улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) (Dea N. et al. 2020).

Для объективизации принятия тактических решений при метастатических поражениях позвоночника Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) рекомендована система “*NOMS framework*”, в рамках которой неврологический (N) и ортопедический (механический, (M)) компоненты четко структурированы в соответствии с классификациями и шкалами (Bilsky, SINS), в то время как онкологический (O) и системный (S) остаются предметом дискуссий. Причиной этого, с одной стороны, становится продолжающееся накопление материала и критический анализ созданных более 10 лет назад шкал прогнозирования выживания пациентов с метастатическими поражениями позвонков, с другой – прогресс методик лучевой терапии и химиотерапии.

Именно поэтому все более устойчивым становится мнение о том, что операция не должна ухудшать качество возможного периода жизни, риск осложнений должен быть сопоставлен с предполагаемой пользой операции, а само прогнозирование выживаемости пациентов становится одним из решающих факторов принятия решения о методе лечения.

Теоретическая и научная новизна исследования определяются полученными А.К.Валиевым новыми данными о структуре метастатических поражений позвоночника, вариантах их клинической манифестации и особенностях выживаемости таких пациентов. Это явилось базой для создания оригинальной шкалы прогноза ожидаемой продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник, имеющей описательную и электронную форму, обладающую более высокой точностью в сравнении с используемыми в настоящее время шкалами Tomita, Tokuhashi и Bauer. Обоснована необходимость введения дополнительных критериев прогноза исходов лечения метастатических опухолей позвоночника, а также дифференцированные подходы к выбору

объема хирургического лечения; детализированы показания к нему с учетом прогноза выживания пациентов.

Разработан алгоритм, включающий план обследования и выбор объема хирургического лечения в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни, позволяющий персонализировать выбор тактики ведения больных с метастазами в позвоночник.

Практическая ценность исследования обусловлена изменением методологии обследования и выбора методов лечения метастазов в позвоночник, в т.ч. – индивидуализированным выбором объема операции. Используемые в известных шкалах прогноза продолжительности жизни больных с метастазами в позвоночник факторы дополнены новыми - вариант выявления поражения позвоночника и уточненный морфологический вариант первичной опухоли,- что позволило создать электронную математическую модель, обладающую в 1,2 – 1,3 раза более высокими показателями чувствительности и специфичности в сравнении с известными. Использование электронной прогностической шкалы ожидаемой продолжительности жизни больных и алгоритмирование диагностики и лечения метастазов в позвоночник позволяют сократить сроки обследования пациентов, отказаться от избыточных исследований, не влияющих на выбор лечебной тактики и индивидуализировать выбор объема хирургического лечения исходя из ожидаемой продолжительности жизни больного.

Принципиальная новизна результатов исследования подтверждена свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190 «Программное обеспечение для определения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением позвоночника после хирургического лечения» (дата государственной регистрации – 26 октября 2021 г.).

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинической выборки (460 пациентов), набранных в рамках моноцентрового когортного исследования; соблюдением научной методологии внутригруппового сравнения известных и авторской методик прогнозирования исходов лечения метастатических поражений позвоночника; а также адекватным поставленным целям и решаемым задачам инструментам статистического анализа.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению. Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 4 глав, отражающие непосредственные результаты исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 85 таблицами и 39 рисунками. Список литературы представлен 163 источниками (4 — отечественными; 159 — зарубежными).

Несмотря на то, что диссертация построена по традиционному типу, нельзя не отметить ее оригинальность не только по содержанию, но и по характеру изложения.

Во введении сформулированы актуальность исследования, определена его цель, сформулированы необходимые для достижения цели 5 задач; определены научная новизна и практическая ценность исследования, сформулированы положения, выдвигаемые на защиту, представлены данные по апробации и внедрению результатов диссертации.

Цель исследования заявлена как “разработка универсальной шкалы прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник для определения адекватной персонализированной тактики лечения”.

Задачи исследования могут быть объединены в два блока – аналитический (задачи 1-4) и практический (задача 5).

Глава 1 посвящена обзору литературы, и на первый взгляд, с учетом огромного числа современных публикаций по опухолям позвоночника, выглядит достаточно компактной. Однако, сфокусировавшись прежде всего на вариантах оценки ожидаемой продолжительности жизни больных с метастатическими поражениями позвоночника, автор избежал “размывания вопроса”, посвятив 37 из 47 страниц публикациям, напрямую посвященным тематике диссертационного исследования.

Глава 2, Материал и методы, полностью отражает характеристику клинического материала (460 больных), морфологическую структуру вертебральных метастазов, алгоритм выбора диагностической и лечебной тактики, методы обследования и лечения пациентов, которым в 97,4% случаев проведено комплексное лечение. Подробно описаны принципы хирургических подходов, показания и методы лучевой терапии; химиотерапия определялась решением многопрофильного консилиума.

Крайне интересен и нестандартен раздел, посвященной статистической обработке материала, особенно, использованной при создании шкалы прогноза выживаемости пациентов с метастатическими поражениями позвоночника, и математическому анализу, основанному на троичной логической модели, имеющей однозначные вербальные аналоги – “хорошо – удовлетворительно - плохо”, “улучшение – без изменений – ухудшение” и т.д.

Глава 3 посвящена оценке анамнестических и диагностических данных 460 пациентов с метастазами в позвоночник, а также оценке прогноза продолжительности их жизни, изученной с использованием стандартных шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer. Показаны несовпадения результатов прогноза, сделанного по этим шкалам, представлены

клинические примеры, иллюстрирующие как несовпадения, так и совпадения таких оценок.

В *главе 4* отражены результаты лечения пациентов с метастазами в позвоночник. Результаты оценены с использованием общих онкологических и пациент-ориентированных методик, изучена общая выживаемость, по месяцам детализирован анализ 6-месячной и годичной выживаемости. Подробно описаны использованные методы открытого и малоинвазивного лечения. В свою очередь, описание лучевой и химиотерапии ограничено только констатацией числа пациентов, получивших такое лечение.

Глава 5 и 6 в наибольшей степени отражают суть, научную новизну и практическую значимость исследования. Фактически, в *главе 5* представлен подробный сравнительный анализ шкал, используемых для прогноза продолжительности жизни пациентов с метастатическими опухолями позвоночника с детализацией прогностических факторов на характеризующие опухолевый процесс, общий и онкологический статус пациента. В рамках критического анализа уточнены факторы, присутствующие во всех (морфология опухоли и число висцеральных метастазов) или большинстве (число костных метастазов и оценка по Карновскому) шкал. При последующем анализе приводятся различия 7 наиболее часто используемых международных шкал в отношении оценки роста (быстрый, умеренный, медленный) одних и тех же морфологических вариантов опухолей, а также методика, принятая в НМИЦ им. Н.Н.Блохина.

В качестве важного (и абсолютно нового) предиктора прогноза выживаемости выдвинут вариант (“сценарий”) выявления заболевания, имеющий 6 градаций, в отношении которых оценена прогностическая ценность для 6, 12 и более 12-месячной продолжительности жизни.

Изучено влияние на продолжительность жизни экстравертебрального безметастатического периода, применения лучевой и химиотерапии, общесоматических и других факторов.

В заключительном подразделе главы 5 представлен результат комплексного статистического анализа потенциальных предикторов прогноза продолжительности жизни оперированных пациентов с метастатическими поражениями позвоночника, позволивший выделить 5 факторов – показатель шкалы Карновского, оцененной по Watkins выраженности болевого синдрома, количестве вертебральных метастазов и зон висцерального метастазирования и сценарии выявления заболевания. Характерно, что еще один фактор - морфологический вариант первичной опухоли - сегодня уже не воспринимается как “цельный” ввиду того, что для некоторых вариантов возможно выделение селективных иммуноморфологических или клинико-лабораторных подгрупп с разным прогнозом, что доказано автором на примере вертебральных метастазов рака молочной железы, рака почки и легкого.

Глава 6 является кумуляцией исследования и отражает результат статистического анализа каждого из отобранных факторов прогноза с точки зрения троичной логики. Глава достаточно специфично изложена с точки зрения литературного изложения статистического инструмента, но практически важно выделение нескольких блоков (пациент-ориентированного – критерии Карновского и Watkins, анатомического - количество вертебральных и экстравертебральных метастазов, морфологического – форма первичной опухоли и анамнестического - сценарий выявления заболевания), применение которых позволяет получить конечный результат - повысить общую точность прогноза ожидаемой продолжительности жизни до 86,5%, в т.ч. рассчитана специфичность и чувствительность для каждого из вариантов прогноза – благоприятного, умеренного и неблагоприятного. Крайне важным

практическим вопросом является доказательство того, прогностическая ценность авторской шкалы, дифференцировано оцененная по чувствительности и специфичности, на 20-30% превышает точность шкал сравнения. Завершает главу пример пошагового анализа прогноза продолжительности жизни на основании использования авторской компьютерной программы, доступной на сайте www.sarcomarus.ru.

В Заключение представлены основные разделы исследования в сжатом виде. Выводы (5) и практические рекомендации (5) соответствуют содержанию работы.

Завершают диссертацию список сокращений, литературы, а также 8 приложений, включающих в т.ч. использованные прогностические шкалы и Свидетельство о регистрации продукта интеллектуальной собственности.

По теме диссертации опубликованы 22 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для защиты кандидатских и докторских диссертаций, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021667190.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.К.Валиева нет. Из несущественных можно указать на следующие:

визуальной схеме алгоритма диагностики и лечения метастазов (рис. 2.1 в диссертации, рис. 1 - в автореферате) отсутствуют горизонтальные связи между вариантами лечения (т.е. можно предположить моновариантное лечение для каждого пациента), в то время, как в тексте не только указывается на комплексную тактику лечения, но и на возможность ее коррекции на этапах лечения;

на взгляд рецензента, подразделы 4.2 и 4.3, отражающие использование методов лучевой и химиотерапии у данной категории пациентов более логично смотрелись бы в методологическом разделе

исследования (Материалы и методы), а не в результирующей части диссертации;

диссертация существенно бы выиграла, если бы цель исследования не ограничивалась созданием шкалы прогноза выживаемости пациентов с метастазами в позвоночник, а была поставлена как повышение объективности такого прогноза на основе разработанной автором шкалы;

вывод 3 в имеющейся формулировке, по сути, отражает ретроспективную статистическую информацию о пролеченных в НМИЦ им. Н.Н.Блохина пациентах - т.е. не столько является научным, сколько констатирующим. При этом вывод о преимуществах авторской шкалы прогноза и целесообразности ее использования, который должен, на мой взгляд, являться основным в исследовании, фактически отсутствует и “спрятан” в практических рекомендациях 3 и 4.

Указанные замечания ни в коей мере не влияют на общую положительную оценку диссертации, которая несмотря на специфичность тематики, написана хорошим литературным языком и очень конкретна, хотя понимание ее нюансов требует неоднократного повторного прочтения.

Вопросы, представленные ниже, скорее отражают понимание перспектив дальнейших исследований в онкологической вертебрологии:

1. учитывая длительность набора материала и его анализа, удалось ли соблюсти соблюдение протоколов, непосредственно действующих в период лечения каждого конкретного больного? Если это так, то насколько, на взгляд автора, их изменения в будущем могут изменить длительность безметастатических вневертебральных периодов и ожидаемую выживаемость пациентов? Есть уже такие публикации в последние 3-5 лет?;
2. диссертация крайне интересна с точки зрения методологии статистического анализа - простой, информативной, но крайне редко

используемой в медицинских исследованиях с такой глубиной проработки. Была ли она выбрана автором или в этом оказана существенная помощь специалистом(-ами) по биомедицинской статистике?

2. какие вопросы прогнозирования жизни пациентов с метастатическими поражениями позвоночника автор считает все еще нерешенными и основной для каких исследований могла бы стать его диссертация?

Диссертация полностью соответствует заявленной специальности а степень авторского участия в ее выполнении абсолютна.

Заключение. Диссертация Аслана Камрадиновича Валиева на тему «Метастатические опухоли позвоночника. Современные возможности диагностики, индивидуальное прогнозирование, персонализация лечения», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствующей заявленной специальности 3.1.6 – “онкология, лучевая терапия”, имеющей принципиальное значение для современной вертебрологии как одного из междисциплинарных направлений.

В работе содержится решение актуальной научной, клинической и социальной задачи – объективизации прогноза выживаемости пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. Объём исследований, методический уровень, научная новизна и практическая значимость, а также достоверность полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Все перечисленное позволяет считать Валиева А.К. заслуживающим присуждения искомой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник,
руководитель центра патологии позвоночника,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт - Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации»
(ФГБУ СПбНИИФ Минздрава России),
(191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4,
тел. +7(812)7757555; <https://www.spbniif.ru/>)
доктор медицинских наук, профессор,

Мушкин

Александр Юрьевич

(e-mail: aymushkin@mail.ru)

1 апреля 2022 г.

Подпись руки профессора А.Ю. Мушкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ СПбНИИФ Минздрава России

К.м.н.



Муравьев

Александр Николаевич