

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**профессора кафедры онкологии и рентгенорадиологии имени академика В.П. Харченко Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Валиева Аслана Камраддиновича на тему: «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.**

### **Актуальность исследования**

В настоящее время метастазы злокачественных опухолей в кости выявляют примерно у 70% онкологических больных, с преобладанием пациентов мужчин. Наиболее часто метастазы в кости выявляют у больных раком молочной железы, раком предстательной и щитовидной железы, а также раком легкого и почки, то есть с основными и часто встречаемыми онкологическими заболеваниями. У большинства их них диагностируют множественные метастазы в позвоночник, кости таза и метафизы длинных трубчатых костей, что наиболее часто приводит к болевому синдрому и патологическим переломам с неврологическим дефицитом. Появление и активное внедрение в онкологическую практику расширенных операций, современных радиотерапевтических технологий и новых эффективных противоопухолевых лекарств способствует увеличению продолжительности жизни онкологических больных, что привело к росту количества пациентов, доживающих до метастазов в позвоночник. Данное проявление диссеминации приводит к снижению качества жизни и нередко препятствует продолжению противоопухолевого лечения и к смерти пациентов. Зачастую лечение больных с метастазами в позвоночник ограничивается назначением им бисфосфонатов и лучевой терапии или симптоматического лечения. Современное лечение

метастазов в позвоночник представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему на стыке нескольких медицинских специальностей. Наиболее эффективным методом лечения данной проблемы является хирургический, который в последние годы постепенно начал выходить на первые позиции благодаря развитию современных диагностических, хирургических технологий и анестезиологического пособия. Выбор оптимального объема хирургического лечения при метастатических опухолях позвоночника по прежнему является сложной задачей и балансирует между ожидаемой продолжительностью жизни онкологического больного, возможным риском лечения и конечным результатом операции на позвоночнике.

В настоящее время большинство существующих прогностических шкал можно считать недостоверными для определения ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с метастатическим поражением позвоночника, поскольку они не учитывают особенности отдельных нозологических форм опухоли.

Таким образом, Все вышесказанное определяет несомненную актуальность данного диссертационного исследования по определению оптимальной и персонализированной стратегии комбинирования лечения, в частности выбора объема хирургического вмешательства на основании современных диагностических технологий и созданию для онкологической практики новой шкалы по определению индивидуального прогноза жизни для больных с метастатическим поражением позвоночника.

### **Степень новизны, достоверности и обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации**

В ходе реализации поставленных автором задач получены результаты, определившие очевидную новизну проведенной работы, которая четко отражена на каждом этапе исследования. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны.

Во первых, достоверность полученных результатов обусловлена большой выборкой пациентов с созданием и использованием собственной база данных, из 460 больных с метастазами различных опухолей в позвоночник и полностью прослеженным катамнезом их онкологического заболевания.

Во вторых, впервые проведен анализ многих прогностических факторов, как общих, так и специализированных, связанных с индивидуальным нозологическим вариантом злокачественной опухоли.

В третьих, созданная автором новая универсальная шкала индивидуального прогноза, с ее высокой точностью – 86,5%, значительно превышает точность и достоверность ранее имеющихся прогностических шкал Tomita, Tokuhashi и Bauer. Важно отметить, что помимо создания данной шкалы, автором определен персонализированный подход к выбору объемов хирургического лечения в зависимости от прогноза.

И в четвертых, автором в его диссертационном исследовании разработан и предложен для практического применения алгоритм, включающий план обследования и выбор объема хирургического лечения в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни, позволяющий персонализировать выбор тактики лечения и дальнейшего ведения больных с метастазами в позвоночник.

### **Научно-практическая значимость**

Научно-практическая значимость работы обусловлена созданием новой универсальной шкалы индивидуального прогноза для практическом применении, позволяющая на основании ряда факторов, выясняемых на этапе обследования пациента, определить ему ожидаемую продолжительность жизни с высокой точностью при метастатическом поражении позвоночника. В результате исследования создан простой и удобный в применении «инструмент», который может быть рекомендован к широкому практическому применению. Алгоритмы принятия решения для пациентов с метастатическим поражением позвоночника при стабильной клинической картине и при отрицательной динамике

неврологического статуса позволяют сократить время принятия решения, объем и длительность обследования пациентов.

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.).

### **Оценка содержания, структура и оформление диссертации**

Диссертация изложена на 235 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав, отражающие собственные и непосредственные результаты исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. В диссертационной работе представлено 85 таблиц и она иллюстрирована 39 рисунками. Список литературы представлен 163 источниками (4 - отечественными и 159 - зарубежными).

*Во введении* сформулирована актуальность исследования, цель и задачи исследования, также определена новизна и практическая значимость работы.

*Глава 1 Обзор литературы* написана хорошим литературным языком, он читается интересно и легко. В нем автор отражает современную эпидемиологию метастатического поражения позвоночника, а также достаточно полно раскрывает проблему выбора метода лечения у больных с метастатическим поражением позвоночника и подробно освещает все сложности определения индивидуального прогноза для данной категории больных. В этой главе представлен и критический анализ всех существующих прогностических шкал, описаны их лучшие стороны и недостатки.

*В главе 2 Материалы и методы* представлена подробная характеристика 460 больных с данными обследования пациентов с метастазами в позвоночник, с морфологической структурой их метастатического поражения позвоночника. Подробно описаны варианты комбинированного лечения: хирургическое лечение

в различных объемах, методы лучевой и лекарственной терапии. В работе использована статистическая обработка материала, основанная на троичной логике. Данный метод статистического анализа достаточно редко используется, но однако дает достаточно гибкую и при этом достоверную оценку, например “улучшение – стабильно – ухудшение”

**В 3 главе** представлены результаты диагностического обследования и оценки прогноза продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночник. В ней проводится подробная клиническая оценка анамнеза данных 460 больных, а именно: сроки возникновения метастазов в позвоночник, как общие, так и в зависимости от локализации первичного очага. Оценена выживаемость больных как фактическая общая, так и сопоставленная с данными ожидаемого прогноза пациентов по известными шкалам прогноза Tomita, Tokuhasi и Bauer, что дает возможность перспективно оценить достоверность данных шкал. Представлены клинические примеры, показывающие и совпадения ожидаемого прогноза и объема рекомендованного лечения и случаи с расхождениями по данным параметрам.

**В 4 главе** представлены результаты лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника с использованием шкал оценки эффективности проведенного лечения. Следует отметить, что лекарственное лечение и лучевой терапии освещена минимально, но при этом проведенный анализ отдаленных результатов лечения метастазов в позвоночник показал, что была проведена большая аналитическая работа с учетом всех методов лечения. Завершается данная глава клиническими примерами, которые демонстрируют сложность данной проблемы: определение объема хирургического лечения на основании ожидаемого прогноза жизни.

**В 5 главе** обсуждается выбор факторов прогноза ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник представляет собой их анализ, включенных в исследование: это 141 признак, от которых могла зависеть продолжительность жизни больных после лечения

метастазов в позвоночник. Из них 35 общеизвестных факторов, не связанных с локализацией первичной опухоли и 106 специфических прогностических факторов. Вызывает интерес выбора значимых предикторов продолжительности жизни больных после лечения метастазов в позвоночник, которые представлены во всех известных шкалах прогноза: Tomita, Tokuhashi, Bauer, Kataoka, Soom Bum Yang, Van der Linden, и Katagiri. В поисках дополнительных информативных факторов прогноза продолжительности жизни больных после лечения выполнен анализ порядка и сроков выявления первичной опухоли и ее прогрессирования. Для статистической значимости выбранных прогностических факторов использован регрессионный анализ Кокса с помощью статистического пакета Statistica (версия 10.0), в котором есть модуль «Анализ выживаемости» и подмодуль «Регрессионные модели», где реализованы пять моделей. Интересен прогностического фактора «сценарий заболевания», который ранее не использовался в практике.

*Глава 6* посвящена разработке и обсуждению прогностической модели оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов после лечения метастазов в позвоночник и демонстрирует результаты статистического анализа отобранных факторов прогноза. В целом общая точность прогноза достигает 86,5%.

*В главе Заключение* автор обобщает результаты исследования, также проводится сравнение результатов работы автора с некоторыми данными литературы. Выводы, сформулированы в соответствии с решением поставленных задач, подводят итог работы. Завершают диссертацию практические рекомендации, список сокращений, библиография, а также 8 приложений.

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и оформлению автореферата нет.

