

**В диссертационный совет 99.0.008.02  
при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр травматологии и  
ортопедии им. Р.Р.Вредена»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

**Отзыв официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора**

**Мушкина Александра Юрьевича**

**на диссертацию КУПАРАДЗЕ ИРАКЛИ**

**“РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ И СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С  
СОЛИТАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ПОЗВОНОЧНИКА”**

**представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям 3.1.8 Травматология и  
ортопедия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством доктора медицинских наук, профессора Пташникова Дмитрия Александровича и доктора медицинских наук Топузова Эльдара Эскендеровича.

#### **Актуальность**

Актуальность исследования И. Купарадзе определяется высокой частотой метастатических поражений позвоночника, выросшими возможностями комплексной химиотерапии и лучевой терапии вертебральных метастазов и дифференцированием тактики их лечения в зависимости от особенностей первичной опухоли, распространенности метастазов, их лучевых и клинических проявлений. Рост возможностей и

доступности лучевой терапии, создание таргетных препаратов, действующих на конкретные морфологические варианты поражений и их подтипы, повышают эффективность комплексного лечения. При этом сокращение показаний к хирургическому лечению сопровождается совершенствованием техник операций на позвоночнике, которые по возможности должны сочетать, с одной стороны, радикальность, а с другой – быть по возможности малотравматичными.

Кроме того, принимая решение об операции, хирург должен помнить об ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатической опухолью позвоночника, которая в зависимости от типа и стадии опухоли может варьировать в широких пределах, и о рисках потенциальных послеоперационных осложнений, частота которых достигает 30%. В последние годы считается, цель оперативное лечение метастатических поражений позвоночника может сводиться к контролю интенсивности болевого синдрома и локального роста опухоли, а также сохранению или восстановлению неврологических функций (Al-Qurainy R. et al. 2016.; Flanagan E. P et al. 2017) при ожидаемом прогнозе срока жизни пациента более 3 месяцев.

Для объективизации принятия тактических решений при опухолях позвоночника, в т.ч. метастатических Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) рекомендована система структурирования неврологического, онкологического, механического и системного компонентов (NOMS-frame), направленная на закрепления мнения о том, что операция не должна ухудшать качество возможного периода дожития пациентов, риск осложнений - сопоставим с предполагаемой пользой операции, а морфологический вариант поражения - быть одним из решающих факторов принятия решения о методе лечения.

Особенностью современного периода онкологической вертебрологии можно считать накопление обширных баз данных,

позволяющих в т.ч. внутри метастатических поражений позвоночника выделять селективные группы, в отношении которых возможно уточнение тех или иных клинико-тактических вопросов. Работа И.Купарадзе фокусируется именно на такой группе – солитарных вертебральных метастазах.

**Теоретическая и научная новизна исследования И. Купарадзе** определяются новыми данными об эпидемиологии и локализационной структуре солитарных вертебральных метастазов, подвергнутых хирургическому лечению; факторах, значимо влияющих на локальный контроль опухоли и продолжительность жизни таких пациентов; уточнении роли стереотаксической радиотерапии в локальном контроле опухоли; обосновании оригинального алгоритма тактики лечения пациентов указанного профиля с учетом комплексной характеристики опухолевого поражения.

**Практическая ценность** исследования состоит в уточнении этиологических и локализационных особенностей солитарных вертебральных метастазов, позволившей оценить эффективность декомпрессивно-стабилизирующих и радикальных операций, способствующих существенному уменьшению болевого синдрома и улучшению неврологических функций пациентов; определить наличие тяжелых (типы В и С по Frankel) неврологических расстройств и локального рецидива метастаза как факторов, достоверно снижающих продолжительность жизни пациентов, а также оценить эффективность стереотаксической радиотерапии, позволяющей более, чем в 3 раза улучшить показатели локального контроля и выровнять показатели сроков дожития у пациентов с разными вариантами перенесенных операций.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается достаточным объемом клинической выборки (183 пациента), набранных в

соответствии с критериями включения/исключения в рамках мультицентрового (3 федеральные клиники) 8-летнего исследования с достаточным катамнезом наблюдения, что обеспечивает ее однородность; соблюдением научной методологии сравнительного анализа с дифференциацией групп в зависимости от типа перенесенного хирургического вмешательства (54 пациента с en-block резекцией и 129 – после паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих операций) с изучением в них однотипного комплекса клинических, периоперационных и прогностических пациент-ассоциированных факторов, оцененных адекватными поставленным целям и решаемым задачам инструментами статистического анализа.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению.** Текст диссертации представлен на 133 страницах машинописного текста, его структура традиционна (введение, обзор литературы, четыре главы характеризуют результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения). Список литературы представлен 137 источниками, в т.ч. 22 отечественными и 115 иностранными. Работу иллюстрирует 27 рисунков и 31 таблица.

Во **введении** сформулированы актуальность и цель исследования (обоснование рациональной тактики хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника), сформулированы необходимые для достижения цели 5 задач, четыре из которых базируются на ретроспективном анализе данных, последняя – создание алгоритма – носит теоретический характер. Определены научная новизна и практическая ценность исследования, сформулированы положения, выдвигаемые на защиту, представлены данные по апробации и внедрению результатов диссертации.

В обзоре литературы представлен современный взгляд на проблему опухолевых метастатических поражений позвоночника в целом в акцентом на особенности солитарных метастазов. Определены вопросы, остающиеся до настоящего времени предметом дискуссии и, соответственно, представляющие интерес для собственного исследования.

Глава 2, *Материал и методы*, полностью отражает характеристику клинического материала. Все 183 больные имели экстрадуральные солитарные поражения, что не исключает эпидуральной компрессии спинного мозга, и получали специфическую терапию по первичной опухоли; исключены первичные опухоли позвоночника, неизвестные локализации первичной опухоли, неоперированные первичные экстравертебральные опухоли, поражения с множественными метастазами, декомпенсированные соматически пациенты и плегии с давностью более 24 часов. Таким образом, сформирована селективная клиническая когорта, что позволяет рассматривать само исследование уже не как межгрупповое сравнение, а как когортное с внутригрупповым сравнением.

В главе 3 представлен клинико-эпидемиологический анализ входящих потоков пациентов. Изучены особенности поражения позвонков в зависимости от морфологического варианта первичной опухоли, клинико-лучевые проявления поражения, включая особенности неврологического и функционального статуса. Показано значительное преобладание среди солитарных поражений метастазов рака молочной железы, а также преимущественное метастазирование в грудные позвонки, в т.ч. опухолей почек. Отмечено преобладание (77%) метастазов с экстравертебральным распространением.

Доказана достоверная связь неврологических осложнений с поражением грудных позвонков, а выраженности болевого синдрома –

поясничных, что объясняется анатомическим расположением спинного мозга и исходной мобильностью поясничного отдела позвоночника.

Неожиданным, на взгляд оппонента, является минимальное количество солитарных метастазов в шейных позвонках, что можно рассматривать как определенную особенность солитарного метастазирования.

*Глава 4* отражает результаты анализа периоперационных факторов и общие результаты лечения пациентов с солитарными метастазами в позвоночник. В группе радикальных операций достоверно доказаны большие значения длительности операции и периоперационной кровопотери – за счет интраоперационной, а также стационарного лечения – за счет интраторакальных послеоперационных осложнений (пневмонии, пневмоторакс) и выраженной анемии. Вместе с тем, в группе декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств отмечены более высокая частота отдаленных рецидивов опухолей, а также интраоперационной ликвореи и послеоперационных ИОХВ, что автор объясняет более выраженными эпидуральными компрессиями и, соответственно, повреждениями твердой мозговой оболочки.

Анализ общей выживаемости между группами при пошаговом анализе не выявил достоверных различий, однако, уточнил значимые прогностические факторы – такие как тяжесть неврологических расстройств и локальный рецидив.

В главе 5 в виде блок-схем представлены алгоритмы тактики лечения пациентов с солитарным метастазом в позвоночник.

В *Заключении* представлены основные разделы исследования в сжатом виде. Выводы (6) и практические рекомендации (4) соответствуют содержанию работы и в целом, логично следуют из него.

Завершают диссертацию список сокращений, список литературы и приложение, содержащее опросник Oswestry, версия 2.1а.



Автореферат представлен на 24 страницах и полностью отражает содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 3 - в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций – что соответствует современным требованиям. Результаты диссертации представлены на научных форумах разного уровня в достаточном числе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе И.Купарадзе нет. Пожалуй, единственным действительно серьезным ограничением достоверности работы можно считать отсутствие проспективной группы, что заставляет рассматривать решение задачи 5 только как теоретическое положение. Оппонент понимает, что в рамках ретроспективного дизайна оценить, насколько предложенный алгоритм действительно обеспечивает улучшение результатов лечения солитарных вертебральных метастазов в принципе невозможно и рекомендует рассматривает его как основу для последующих исследований.

Имеется несколько несущественных замечаний, которые не влияют на общее заключение о работе:

1. В разделе “Обзор литературы” весь подраздел 1.3 (тактика лечения пациентов) имеет лишь одну ссылку (работа Deng с соавт., 2015) – хотя во Введении эти вопросы были отражены более полно. Можно отметить некоторую избирательность публикаций в разделе 1.4 (возможности химиотерапевтического лечения) – хотя после выхода последней редакции Классификации опухолей костей ВОЗ (2020) правомочно просто сослаться на то, что молекулярно-генетическое типирование является основным критерием суб-классифицирования опухолей скелета, определяющим принципы таргетной химиотерапии.

2. На стр. 28 дата публикации системы NOMS указана как 2006 г., в то время как в цельном виде NOMS-frame была опубликована лишь спустя 10 лет (к 2006 г. были сформулированы лишь ее отдельные компоненты).

3. Данные литературы об информативности лучевых методов, представленные в разделе “Материал и методы”, а также классификация Tomita, представленная на стр. 55, рис. 8 (раздел собственных результатов) более логично смотрелись бы в “Обзоре литературы”.

4. Вряд ли целесообразно выделять отдельно в разделе *Материал и методы* описание ПЭТ-КТ и однофотонной эмиссионной КТ (стр. 47 и 48), которые использовались, по определению автора, “в некоторых случаях”, и результаты которых в работе не анализируются.

5. На стр. 90 (таблица 28) представлена оцененная в баллах динамика неврологического дефицита. Учитывая адаптацию буквенной шкалы Frankel к 5-бальной цифровой шкале, целесообразно дать к этой таблице такое же пояснение, которое есть в диссертации в подписях к таблицам 15, 19, 20 и др.. Это особенно важно для автореферата, где та же цифровая индикация приведена однократно (таблица №5), но отсутствие соответствующих пояснений вызовет определенное непонимание у тех, кто не знаком с диссертацией.

В качестве научной дискуссии хотел бы задать три вопроса, ответы на которые позволят более полно понять точку зрения автора на перспективы дальнейших исследований в онкологической вертебрологии:

1. В рамках стратегии NOMS, степень эпидуральной компрессии спинного мозга рассматривается как один из наиболее важных критериев при выборе лечебной тактики, в т.ч. хирургической – включая показания к т.н. “операциям разделения” перед лучевой терапией. Учитывая наличие МРТ у всех больных (критерий включения в исследование), почему степень компрессии по Bilsky



не была использована как объективный тактический и прогностический фактор?

2. Одним из критериев включения в исследование являлся известный онкологический анамнез – т.е. известный морфологический вариант опухоли. Согласно алгоритму лечения (рис. 27) проведение биопсии позвонка рекомендуется только на стадии выбора таргетной терапии. Не было ли в клинической практике у автора ситуаций, когда поражение позвоночника, расцененное как “морфологически известный” метастаз оказывался неопухолевым поражением или метастазов морфологически другого варианта опухоли?
3. Какие именно тактико-лечебные вопросы, касающиеся солитарных вертебральных метастазов опухолей, представляются на взгляд диссертанта требующими дополнительных исследований?

**Заключение.** Диссертация Иракли Купарадзе “Реконструктивные и стабилизирующие вмешательства в комплексной терапии пациентов с солитарными метастазами позвоночника”, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствующей заявленным специальностям специальностям 3.1.8 Травматология и ортопедия и 3.1.6. “Онкология, лучевая терапия”. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, имеющей принципиальное значение для современной вертебрологии как одного из междисциплинарных направлений медицины. Степень авторского участия в ее выполнении не вызывает сомнений.

В работе содержится решение актуальной научной, клинической и социальной задачи – оптимизации выбора тактики лечения пациентов с солитарными метастатическими поражениями позвоночника. Объем исследований, методический уровень, научная новизна и практическая значимость, а также достоверность полученных результатов полностью

