

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию А.В. Кулаги «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность избранной темы

Появление метастазов в кости (в особенности осевого скелета) резко ухудшает качество жизни больных, сопровождаясь значительным болевым синдромом, развитием патологических переломов, в критических случаях компрессией спинного мозга. Например, у больных с метастазами в кости рака молочной железы патологические переломы позвоночника встречаются у половины больных, а компрессия спинного отмечается у 8-10%. Конечно, появление новых подходов, связанных с внедрением в практику препаратов таргетной и иммунотерапии значительно увеличили длительность и глубину контроля злокачественных опухолей. Также нельзя не отметить широкое применение препаратов остеомодифицирующего действия (бисфосфонаты, Деносумаб), позволившее улучшить контроль метастазов в кости.

Однако, несмотря на все очевидные успехи в лекарственной терапии, по большому счету, применение остеомодифицирующих препаратов позволило сократить выраженность болевого синдрома, и только в минимальной степени частоту патологических переломов и компрессий спинного мозга.

Традиционно, при лечении осложнений, связанных с метастазами в позвоночник использовалась лучевая терапия. Стабилизация позвоночника, и, как следствие контроль болевого синдрома, успешно осуществляется при использовании такого малоинвазивного метода, как вертебропластика. Тем не менее, при развитии компрессии спинного мозга хирургическое вмешательство на позвоночнике становится методом выбора.

Если при проведении лучевой терапии и вертебропластики опасность осложнений невелика и они могут быть выполнены у пациентов независимо от типа опухоли, ее чувствительности к проводимой системной терапии, общего состояния, то открытые вмешательства на позвоночнике могут сопровождаться осложнениями, сводящими на нет ожидаемую пользу от операции. Очевидно, что вероятность осложнений возрастает с ухудшением общего состояния больных, выраженностью неврологического дефицита, предшествующей лучевой терапии и т.д.

Поэтому определение категории больных, имеющих реальную выгоду от хирургического лечения осложнений метастатического поражения позвоночника, является предельно актуальной и востребованной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Теоретические положения и методологические подходы, представленные в работе, основаны на тщательной всесторонней проработке ретроспективных и проспективных данных 275 больных с метастазами различных (12-ти) злокачественных опухолей в позвоночник с применением современных методов статистической обработки. Объем проанализированных данных достаточен.

По заявленной теме не удалось найти в соответствующем разделе критериев «неблагоприятного онкологического прогноза» (см. Заголовок и главу Материалы и методы исследования). Со слов соискателя у хирургов-вертебрологов к благоприятному онкологическому прогнозу относятся: рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, гемобласты. Остальные нозологические формы относятся к неблагоприятным.

Представленные выводы имеет смысл рассмотреть каждый в отдельности.

Вывод 1. Полностью согласуется с представленными собственными результатами и достаточно хорошо обоснован. Сожаление вызывает отсутствие упоминаний о группе пациентов, не получавших локального лечения на позвоночник.

Вывод 2. Хорошо обоснован. Выбор тактика ведения больных должна основываться исходя из ожидаемой продолжительности жизни

Вывод 3. Очевиден, хорошо обоснован и проанализирован в результатах собственных исследований.

Вывод 4. Также хорошо обоснован и является одним из самых содержательных.

Вывод 5. С учетом того, что все больные с мутациями (EGFR, ALK при раке легкого, BRAF при метастатической меланоме и гиперэкспрессии HER2/neu при раке желудка) получали соответствующую таргетную терапию, полученные результаты позволяют отнести эту категорию больных к благоприятному прогнозу. В то же время объем поражения, общее состояние, онкологический анамнез как факторы прогноза являются понятными и обоснованными.

В целом, при паллиативных хирургических вмешательствах больший акцент следовало бы сделать на функциональных результатах.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Проанализировано 275 больных с метастатическим поражением позвоночника. Из них 215 больных получали локальное лечение (94 вертебропластику с или без лучевой терапии, 43 – открытые вмешательства различного объема с или без лучевой терапии, 78 больных только лучевую терапию), 60 больных локального лечения не получали.

Представлено большое количество оценок выживаемости в зависимости от самых различных критериев, обоснованность которых не вызывает сомнений.

В то же время оценка выживаемости в зависимости от варианта лечения показало интересные результаты. В общей группе было показано, что проведение комбинированного (хирургическое + лучевое) лечения показало положительную тенденцию к увеличению общей выживаемости, однако различия не достигли статистически значимых различий. Сходные результаты и в группе больных с опухолями репродуктивной системы. Однако в группе рака легкого эти различия нивелировались.

Показательными оказались результаты общей выживаемости от момента развития костного осложнения. В результате, наилучшим методом оказалось комбинированное (хирургическое + лучевое) лечение в сравнении с системным или хирургическим.

Ожидались интересные результаты в самой сложной группе больных с неврологическим дефицитом (п 3.6), но тема недостаточно раскрыта.

Полезной оказалась оценка последовательности применения хирургического и лучевого методов в отношении развития осложнений. Показано, что выполнение сначала хирургического вмешательства, а затем проведение лучевой терапии позволяет минимизировать риск осложнений.

Динамика болевого синдрома оценена отлично, показано преимущество комбинированного лечения, но желательно было бы сопоставить с группой без локального лечения.

Также неплохие результаты получены и при оценке динамики неврологических нарушений. Если у больных без локального лечения динамика практически не отмечено, то после проведения локального лечения (в особенности комбинированного) результаты значительно улучшались.

В целом, не являясь хирургом – вертебрологом, практическая значимость прогностических шкал мне не особенно очевидна, однако адекватная оценка прогностической значимости имеющихся шкал не может не вызывать уважения. И это при том, что были получены отличающиеся, но хорошо обоснованные результаты.

На основании собственных исследований были определены характеристики улучшающие прогноз для общей выживаемости и ухудшающие его.

Результаты исследования обсуждены на Российском онкологическом конгрессе 2016 и 2018 гг., а также на съезде Евразийской федерации онкологии (EAFO) в 2016 и 2017 гг. Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов клиники отделения хирургического №1 (опухолей опорно-двигательного аппарата) и отделения хирургического №9 (вертебральной хирургии) отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также используются в учебном процессе на кафедре онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

В целом, объем выполненных исследований несколько избыточен, но не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе А.В. Кулаги на достаточном материале одного из ведущих онкологических учреждений Российской Федерации были получены данные, позволяющие сделать вывод о том, что наилучшие результаты в отношении функциональных результатов (уменьшение болевого синдрома и неврологического дефицита, улучшение общего состояния) могут быть достигнуты при применении хирургического и лучевого методов лечения в паллиативных целях у больных с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник. В работе убедительно показано, что у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом (в особенности раком легкого, метастатической меланомой, раком желудка) при наличии соответствующих мутаций и при проведении соответствующего лечения прогноз значительно улучшался, и эти больные могут рассматриваться как наиболее выигрывающие от активной хирургической тактики. С учетом отсутствия влияния на общую

выживаемость, вероятнее всего предпочтение должно отдаваться малоинвазивным методам хирургических вмешательств, как имеющим наименьшую частоту осложнений. В то же время, при наличии неврологических осложнений показано, что своевременное хирургическое пособие может иметь решающее значение.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Из представленных результатов показано, что ранее считавшиеся «неблагоприятными» с точки зрения активной хирургической тактики при поражении метастазами позвоночника при проведении современного системного лечения (препараты таргетной и иммунотерапии) должны рассматриваться как реальные кандидаты более агрессивного хирургического подхода.

Полезной является демонстрация безопасной последовательности проведения хирургического лечения и последующей лучевой терапии.

Также практически полезной является демонстрация невысокой клинической значимости шкал прогноза, широко используемых в вертебрологии. Разработка более адекватных параметров прогноза является актуальной.

Содержание и завершенность диссертации

Написанная по традиционному плану диссертационная работа включает главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных данных», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений», «Список литературы».

В обзоре литературы, рассмотрены хирургические аспекты, факторы прогноза. Наиболее адекватно написан раздел о факторах прогноза, Обзор литературы подтверждает по-прежнему существующую актуальность проблемы и поставленных автором задач. Обзор написан хорошим

литературным языком и указывает на несомненную компетентность автора в изучаемом вопросе.

Глава «Материалы и методы» содержит характеристику больных и методов исследований.

Как указывалось выше слабо определены критерии «неблагоприятного онкологического прогноза».

Приведены типы хирургических вмешательств, объемы лучевой терапии, осложнения хирургических вмешательств. Также приведено ранее проводившееся хирургическое лечение метастазов в позвоночник.

Проведен статистический анализ полученных данных, подтверждающий их достоверность.

Глава III «Результаты» состоит из 10 разделов.

Раздел 3.1 В нем представлены результаты общей выживаемости всех больных с метастазами в позвоночник, а также с метастазами рака легкого, опухолями репродуктивной системы.

Также показана выживаемость после локального лечения или выявления костного осложнения для всех больных, и отдельно для больных раком легкого и репродуктивной системы.

Раздел 3.2 посвящен изучению выживаемости больных с метастазами рака легкого. Показана выживаемость в зависимости от морфологической структуры опухоли, а также в зависимости от статуса мутации EGFR и ALK (все больные получали соответствующую таргетную терапию).

Раздел 3.3 посвящен изучению выживаемости больных с метастазами меланомы. Показана выживаемость в зависимости от статуса мутации BRAF. Наглядно продемонстрировано, что при проведении соответствующей таргетной терапии выживаемость у этих больных, после вмешательства на позвоночнике была значительно выше, и агрессивная хирургическая тактика вполне оправдана.

Раздел 3.4. Рассмотрены показатели выживаемости в зависимости от типа проведенного лечения. Выяснилось, что никакого влияния на общую

выживаемость проведение локального лечения не оказывало. То же касалось группы больных раком легкого, но в группе больных с опухолями репродуктивной системы проведение комбинированного локального лечения достоверно улучшало показатели выживаемости.

При рассмотрении выживаемости после локального лечения или наступления костного события, преимущества комбинированного подхода продемонстрированы убедительно.

Раздел 3.5 Рассмотрены показатели общей выживаемости в зависимости от типа опухоли.

Раздел 3.6 Рассмотрены показатели общей выживаемости в зависимости от наличия неврологического дефицита. Показано, что адекватное хирургическое лечение позволяло достигнуть сходной продолжительности жизни по сравнению с больными без неврологического дефицита.

Раздел 3.7 Рассмотрены показатели частоты осложнений хирургического вмешательства в зависимости от проведения и времени лучевой терапии. Сочетание лучевой терапии и хирургического вмешательства несколько чаще осложнялись, однако если лучевая терапия проводилась после хирургического вмешательства, то уровень осложнений был приемлемым.

Раздел 3.8 Наиболее удачная. Рассмотрены показатели динамики боли и статуса пациентов в зависимости от проведенного лечения во всей группе и в группах рака легкого и репродуктивных органов. Показано, что локальное лечение позволяет значительно уменьшить болевой синдром, связанный с метастазами в позвоночник.

В равной степени улучшалось и общее состояние.

Если сравнивалось только лучевое, только хирургическое и комбинированное лечение, то наилучшие результаты (выраженность и длительность снижения боли) были показаны при хирургическом и комбинированном лечении. Те же выводы можно сделать в отношении общего состояния и выраженности неврологического дефицита.

Раздел 3.9 Тоже удачная. Рассмотрена прогностическая значимость шкал прогноза по Tokuhashi, Tomita и Bauer. В нем определена низкая чувствительность и специфичность в отношении прогноза выживаемости шкал разработанных Tokuhashi и Tomita, и несколько лучшую прогностическую значимость шкалы Bauer.

Раздел 3.10 Продемонстрированы факторы, благоприятно влияющие на прогноз для жизни у больных с метастазами в позвоночник. К ним отнесены такие характеристики как: аденокарцинома легкого, рак толстой кишки; наличие мутаций - EGFR+/ALK + аденокарциномы легкого, BRAF+ меланома; Her 2/neu при раке желудка при проведении соответствующей терапии; 1 или 2 зоны метастазирования; единичные метастазы (менее 4х); уровень оценки по шкале Карновского 70% и выше; отсутствие или одна линия химиотерапевтического лечения по поводу прогрессировали заболевания до развития костного осложнения.

В главе «Обсуждение полученных результатов» подводится итог проделанной работы, представляя материал в лаконичной форме.

Главы «Выводы» и «Практические рекомендации» рассмотрены выше.

Работа выполнена на современном методическом уровне, объем проведенных исследований достаточен, методы статистической обработки материала соответствуют поставленным задачам, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Оценка содержания и оформления диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа А.В. Кулаги «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным

онкологическим прогнозам», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология, является научно-квалификационной работой, теоретические и практические положения которой можно квалифицировать как научное достижение в онкологии, позволяющее рационализировать лечение больных с метастазами в позвоночник и увеличить выживаемость этой крайне неблагоприятной подгруппы больных.

Таким образом, диссертационная работа Кулаги Андрея Владимировича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности «14.01.12 онкология».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук

по специальности онкология,

заведующий отделением химиотерапии

ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Подпись д.м.н. Н.Н. Семёнова **заверяю**

Адрес:

119049, Москва, Ленинский проспект, 10, корп. 5.

Электронная почта: niksemenov1969@yandex.ru



Н.Н. Семёнов

ЗАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА
КАДРОВ ГИЗ №1
Т. А. САВУШКИН

04.06.2019