

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «21» апреля 2022г., № 9

О присуждении Тарарыковой Анастасии Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оптимизации методов лечения больных гигантоклеточной опухоли кости» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 03 февраля 2022 года (протокол заседания №2) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Тарарыкова Анастасия Алексеевна, «29» мая 1991 года рождения.

В 2015 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает врачом-онкологом в онкологическом отделении хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделе общей онкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Научные руководители:**

- доктор медицинских наук, Феденко Александр Александрович, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лекарственного лечения опухолей, руководитель;

- доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, Мусаев Эльмар Расим Оглы, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы», научно-практический центр опухолей кости, мягких тканей и кожи, руководитель.

#### **Официальные оппоненты:**

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель директора по онкологии.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел онкологии и радиотерапии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Тепляковым Валерием Вячеславовичем, отделение хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи хирургической клиники (центра хирургических методов лечения), заведующий, указала, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи улучшения результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости путем определения факторов, влияющих на рецидив и диссеминацию заболевания, также установлена оптимальная продолжительность предоперационной терапии деносумабом, сформированы практические рекомендации по лечению гигантоклеточной опухоли кости. Диссертация соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В опубликованных работах отражен современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоликости, представлены результаты хирургического лечения гигантоклеточной опухоли с учетом локализации заболевания, объема хирургического лечения и влияние комбинированного подхода, а также эффективность длительной терапии неоперабельной гигантоклеточной опухоли кости.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 650%, объем научных изданий составляет 1,96 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Тарарыкова, А.А.** Роль деносумаба в комплексном лечении гигантоклеточной опухоли позвоночника: снижение частоты рецидива, сокращение времени операции и объема кровопотери / А.А. Тарарыкова, Э. Р. Мусаев, А.А. Феденко, А.К. Валиев, Р.М. Кабардаев, К.А. Борзов, В.И. Мельникова // Хирургия позвоночника. — 2021. — №18(4) . — С. 81–90.

2. **Тарарыкова, А.А.** Результаты неoadьювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения / А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Р.М. Кабардаев, А.В. Соколовский // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2021. — №13(3). — С. 27–47.

3. **Тарарыкова, А.А.** Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоликости в эруденосумаба. Обзор литературы / А.А.

Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — №12(4). — С. 11–21.

4. Софронов, Д.И. Хирургическое лечение опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца / Д. И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, В.Е. Каллистов, М.Д. Алиев, А.А. Тарарыкова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2016. — №1. — С. 29–35.

**На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:**

Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск. Отзыв подписан кандидатом медицинских наук Зубаревым Алексеем Леонидовичем, отделение комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, врач-онколог. В отзыве указано, что диссертация по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенного исследования, значению полученных результатов диссертационная работа является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв подписан доктором медицинских наук Гафтоном Георгием Ивановичем,

отделение общей онкологии и урологии, заведующий. В отзыве указано, что по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенного исследования, значению полученных результатов диссертационная работа является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, и Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Разработан** новый подход в определении продолжительности неоадьювантной терапии деносумабом резектабельной в нерадикальном объеме гигантоклеточной опухоли кости (ГКО) с учетом стабилизации эффекта на фоне лечения.

**Предложена** оптимальная продолжительность комбинированного лечения резектабельной гигантоклеточной опухоли в зависимости от объёма операции и локализации заболевания.

**Доказана** эффективность и безопасность непрерывной терапии деносумабом при нерезектабельной и/или диссеминированной гигантоклеточной опухоли кости.

**Введены** в рутинную практику комбинированный подход в лечение резектабельной гигантоклеточной опухоли кости.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клиническом течении гигантоклеточной опухоли кости, особенно в случае нерезектабельного и/или диссеминированного процесса заболевания.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод определения продолжительности неоадьювантной терапии деносумабом при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости с учетом стабилизации эффекта на фоне лечения.

**Изложены** достоверные факторы влияющие на рецидив и диссеминацию гигантоклеточной опухоли кости.

**Раскрыты** основные преимущества и относительная безопасность комбинированного подхода в лечении ГКО, с помощью которого удастся снизить риск развития осложнений, в том числе в виде снижения времени операции и объема кровопотери.

**Изучены** клинические, морфологические и рентгенологические

особенности оценки эффекта на фоне терапии деносумабом у больных ГКО. Впервые был введен термин стабилизации эффекта, который отражает прекращение рентгенологических изменений на фоне терапии деносумабом, и подразумевает не только прекращение изменения размеров опухоли, но и ее структуры. Отмечено положительное влияние комбинированного метода лечения гигантоклеточной опухоли кости на элиминацию гигантских клеток и опосредованно на рецидив заболевания, а в данном случае - именно влияния применения деносумаба на предоперационном этапе.

**Проведена модернизация** алгоритма выбора тактики лечения при резектабельной гигантоклеточной опухоли кости в зависимости от объема хирургического лечения и локализации заболевания, что значительно улучшает результаты лечения и качество жизни пациентов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработаны и внедрены** комбинированный подход в лечении резектабельной ГКО с учетом локализации заболевания и объема хирургического лечения, а также схема непрерывной терапии нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости.

**Определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных с новообразованиями средостения.

**Создана** математическая модель, определяющая минимальное количество инъекций деносумаба неoadъювантно при нерадикальном объеме операции.

**Представлены** практические рекомендации по ведению нерезектабельных и резектабельных ГКО с учетом объема операции, локализации заболевания и эффекта на лечение.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**



Работа выполнена на достаточном методологическом уровне и количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

**Теория** исследования построена на известных проверенных данных, о том, что длительная неoadьювантная терапия деносуабом влияет на снижение риска рецидива заболевания, а более редкое введение деносуаба при неоперабельном процессе и длительной стабилизации эффекта сохраняет эффект на лечение.

**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Существуют разные подходы в лечении ГКО, среди них хирургическое лечение является предпочтительным. Однако в 50 % случаев (по некоторым литературным источникам – до 70 %) после хирургического лечения наблюдается рецидив заболевания. Деносуаб, первоначально использовавшийся для лечения и профилактики остеопороза, оказался высокоэффективным при ГКО и в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) для лечения этого сложного и редкого заболевания. Однако оптимальная продолжительность предоперационной терапии до сих пор не определена, а эффективность комбинации предоперационной терапии деносуаба с хирургическим лечением для снижения частоты местных рецидивов неизвестна. Еще одной областью изучения осталось долгосрочное наблюдение эффективности препарата в случае неоперабельного рецидива заболевания.

**Использованы** современные методики обработки информации: все данные, выбранные для исследования, были формализованы с помощью разработанного специального кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL, входящих в состав пакета MICROSOFT OFFICE 2016. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми

считались различия при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . С помощью бинарной логистической регрессии был выполнен расчет дополнительного количества введения деносумаба неоадьювантно для исключения рецидива заболевания.

**Установлено**, что предложенные положения, сформулированные в диссертации, относительно эффективности и продолжительности комбинированного лечения резектабельной гигантоклеточной опухоли, эффективности и безопасности непрерывной терапии деносумабом при нерезектабельном и/или диссеминированном процессе, расширяют возможности лечения данного заболевания, и открывают перспективы для дальнейшего поиска, направленного на повышение качества лечения и жизни больных, в то время как терапия деносумабом не менее 18 введений неоадьювантно при резектабельной гигантоклеточной опухоли позволяет снизить риск развития рецидива заболевания и послеоперационных осложнений.

**Использованы** авторские данные, полученные и проанализированные в ходе исследования, в также проведено сравнение с результатами зарубежных авторов, поскольку аналогов данной работы в отечественной литературе нет.

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о лечении 295 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 г. до 2020 г, и статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикаций по выполненной работе на основании набранного материала.

В ходе защиты диссертации были высказаны некоторые замечания и заданы вопросы по материалам исследования. Соискатель Тарарыкова Анастасия Алексеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «21» апреля 2022 года диссертационный совет принял решение - за решение актуальной научной задачи: определение роли и эффективности комбинированной терапии гигантоклеточной опухоли кости, влияющей на снижение рецидива заболевания, времени операции и объема кровопотери; подтверждение эффективности длительной терапии неоперабельной и диссеминированной гигантоклеточной опухоли кости, в том числе при поддерживающей терапии, и улучшение результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости, имеющей важное значение для онкологии, присудить Тарарыковой Анастасии Алексеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий  
д.б.н., профессор

Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор



Кадагидзе Заира Григорьевна

21 апреля 2022 г.