

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России

д.м.н., профессор, академик РАН

В. А. Солодкий

«18» марта 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Тарарыковой Анастасии Алексеевны на тему «Оптимизация методов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности (-ям) 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

В большинстве случаев гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественную опухоль, которая имеет местно-агрессивный характер, вызывая деструкцию костей, и, поскольку опухоль чаще всего локализуется в эпифизарной/метафизарной области длинных трубчатых костей, может вызывать серьезные осложнения, связанные с вовлечением в процесс суставов. Однако ГКО может поражать любую кость, включая кости таза и позвоночник, что потенциально может привести к серьезным неврологическим нарушениям. Существуют разные подходы к лечению ГКО, среди них хирургическое лечение является предпочтительным. Ввиду высокого риска развития местного рецидива, который может достигать до 10–75 %, с переменным успехом применяются различные методы обработки участка поражения, однако проблема снижения и контроля риска развития местного рецидива по-прежнему остается актуальной. Также при выборе хирургического

вмешательства необходимо учитывать, что при каждом последующем новом случае рецидива объем возможного хирургического вмешательства становится все более ограниченным и травматичным. С открытием RANK-опосредованного пути остеокластогенеза, который играет одну из ключевых ролей в патогенезе ГКО, в практике клинических специалистов появился препарат, блокирующий этот путь и, соответственно, сам процесс резорбции костной ткани. Новая опция лечения позволяет расширить возможности ведения данных пациентов, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии отдаленных признаков заболевания.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Тарарыковой А.А. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертационной работы согласуется с планом Стратегии научно-технического развития Российской Федерации в рамках перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На большом клиническом материале определены особенности клинического течения и факторы, влияющие на рецидив и диссеминацию гигантоклеточной опухоли кости. В данной работе впервые представлены результаты, статистически подтверждающие эффективность длительной неoadьювантной терапии деносумабом, и определено минимальное количество введений деносумаба, снижающее риск развития рецидива заболевания при операциях, выполненных в нерадикальном объеме. Акцент на данном результате принципиально важен, поскольку, несмотря на увеличение частоты рецидива

(статистически не значимой, $p > 0,05$), комбинированное лечение пациентов с анатомически сложной локализацией ГКО является предпочтительным методом, особенно при высоких рисках послеоперационных осложнений при радикальном объеме хирургического вмешательства. Однако, с учетом редкости случаев поражения ГКО осевого скелета, требуется дальнейшее изучение эффективности комбинированного метода лечения, с учетом развивающихся аддитивных технологий в реконструктивной хирургии.

Важной частью в данной работе является оценка осложнений после хирургического лечения, и в частности, радикального. Выявлено статистически значимое снижение частоты хирургических осложнений после радикального хирургического лечения во второй группе по сравнению с первой, практически в три раза ($p < 0,01$). У 140 пациентов в первой группе, не имеющих признаков рецидива заболевания, после радикального хирургического лечения в 14,2 % случаев суммарно было выполнено более двух хирургических вмешательств, не связанных с рецидивом заболевания, что не может не влиять на качество жизни пациентов. Полученные результаты по данным анализа мировой литературы представлены впервые.

Впервые на территории Российской Федерации в данной работе прослежена непрерывная терапия деносумабом при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания, которая позволила достичь длительного контроля над заболеванием, и предложена схема поддерживающей терапии. Предложены новые факторы, влияющие на появление метастазов гигантоклеточной опухоли кости.

Достоверность выводов и результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

С целью получения достоверных результатов, учитывая редкость патологии, в работу включено 295 больных гигантоклеточной опухолью кости, которые соответственно задачам исследования были распределены на три группы. В первую группу вошли пациенты, которым проводилось хирургическое лечение по поводу ГКО. Во вторую группу вошли пациенты, которым на первом этапе назначалась неoadьювантная терапия деносумабом, а на втором этапе выполнено хирургическое лечение. В третью группу вошли пациенты, которым ввиду распространенности заболевания назначалась длительная терапия деносумабом. 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 неoadьювантно для исключения рецидива заболевания.

Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Проведенное исследование позволило разработать современный подход в лечении гигантоклеточной опухоли кости путем использования нового комбинированного метода. Получены новые сведения о факторах, влияющих на частоту рецидива гигантоклеточной опухоли, развития осложнений, а также появления метастазов заболевания. Получены новые данные об эффективности длительной терапии деносумабом при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания, которые позволили разработать новый подход в лечении данной группы пациентов. В свою очередь, процесс

лечения больных гигантоклеточной опухолью кости в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации оптимизирован, что улучшило качество жизни пациентов, а также онкологический и функциональный результат.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные, полученные в результате исследования, внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Целесообразно активное внедрение полученных автором результатов и разработанных на их основании практических рекомендаций в повседневную работу научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь больным гигантоклеточной опухолью кости, а также их использование в рамках лекционных курсов и для разработки методических рекомендаций и учебных пособий.

Заключение

Диссертационная работа Тарарыковой Анастасии Алексеевны на тему «Оптимизация методов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости» 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. Диссертационная работа 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. №, 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(-ям) 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден на научно-практической конференции центра хирургических методов лечения ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России «25» марта 2022 года, протокол № 3

Заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи хирургической клиники (центра хирургических методов лечения) ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,

д.м.н., профессор

Тепляков Валерий Вячеславович

Подпись профессора Теплякова В.В. «Удостоверяю»!

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,

д.м.н., профессор

Цалпагова Земфира Сергеевна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
+7 (495) 333-91-20
mailbox@rncrr.ru,
www.rncrr.ru