

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора РАН Л.Г. Жуковой на диссертационную работу Тарарыковой Анастасии Алексеевны «Оптимизация методов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования и научная новизна

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2020 г. (ВОЗ, The 2020 WHO Classification), относится к редким опухолям неопределенного характера, что существенно затрудняет выбор оптимальных вариантов терапии. С одной стороны, ввиду характерного индолетного течения, применяется тактика лечения как при доброкачественном процессе, т.е. не требует, например, применения высокодозной химиотерапии как при остеосаркомах, объем хирургического вмешательства ограничивается резекцией или даже экскохлеацией опухоли. С другой стороны, в 50-70 % случаев после хирургического лечения наблюдается рецидив или рецидивы заболевания, требующие, зачастую, выполнения уже более обширных хирургических вмешательств. Несмотря на применяемые различные методы обработки участка поражения, проблема высокой частоты рецидивов остается актуальной. Редкость данной нозологии обуславливает недостаточность достоверных данных для определения тактики ведения пациентов.

Единственной эффективной опцией лекарственного лечения ГКО является деносуаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG2 к RANK-лиганду. Он способен, связываясь с RANK-лигандом, нейтрализовать его активность, препятствуя связи с RANK на поверхности клетки-предшественника остеокласта, и препятствовать разрушению кости. Одобрением к применению деносуаба стали результаты двух клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также тех, у кого в результате операции могли возникнуть серьезные осложнения. Не смотря на 10-летний опыт его применения при ГКО оптимальная продолжительность предоперационной

терапии до сих пор не определена, а эффективность комбинации предоперационной терапии деносуаба с хирургическим лечением для снижения частоты местных рецидивов неизвестна. Не изученным остается и вопрос об эффективности и безопасности применения препарата в случае неоперабельного рецидива заболевания.

Уникальность работы состоит в том, что впервые на достаточном клиническом материале подтверждена эффективность комбинированного подхода к терапии ГКО. Определено минимальное количество введений деносуаба в неoadьювантном режиме, позволяющее снизить риск развития рецидива при невозможности выполнить хирургическое вмешательство в радикальном объеме.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов больных ГКО с использованием деносуаба определяет своевременность и актуальность работы Тарарыковой А. А. «Оптимизация методов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости».

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

Диссертационная работа Тарарыковой А.А. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 295 пациентов. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения ГКО, в основе которого лежит патогенетический подход. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Тарарыковой А.А. сформулировать практические рекомендации по оптимизации лечения больных ГКО с учетом локализации и распространенности заболевания.

Основные положения диссертационного исследования Тарарыковой А.А. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в деятельность специалистов отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. Академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, глава результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель включает 154 источника, из которых 5 отечественных и 149 зарубежных. Диссертация содержит 33 рисунка и 41 таблицу.

Во введении автор излагает общее состояние исследуемой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы дает возможность в деталях ознакомиться с современными представлениями об этиологии, патоморфологических характеристиках ГКО, классификации, клинической картине и имеющихся вариантах лечения данного заболевания как в зависимости от локализации опухоли, так и ее распространенности. Для завершенности представления «не хватило» исторической справки о выделении ГКО в отдельную нозологию и, наверное, дифференциально-диагностических шагов, которые позволят практикующему врачу не пропустить и не перепутать с другими заболеваниями гигантоклеточную опухоль.

Во второй главе представлены общая характеристика больных (всего 295 пациентов), основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных. Разделение всех включенных в диссертационную

работу пациентов с ГКО на 3 группы позволило провести всесторонний анализ для решения сформулированных в исследовании задач.

Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «Результаты исследования» представлена в виде подразделов (по числу выделенных групп исследуемых пациентов), каждый из которых содержит глубокий всесторонний анализ данных.

Первая, самая многочисленная группа (n=212) представлена пациентами, которым было выполнено только хирургическое лечение. Внутри группы проведен отдельный анализ случаев радикального и нерадикального хирургических вмешательств, а также всех прооперированных пациентов. Изучены факторы, определяющие не только ранние послеоперационные осложнения, но и риск и сроки развития рецидива болезни. Выполненный однофакторный анализ позволил установить, что анатомически сложная локализация заболевания и нерадикально выполненный объем хирургического лечения определяют значимо более высокий риск рецидива болезни. При многофакторном анализе сохранилось влияние только объема операции, тогда как анатомически сложная локализация перестала быть значимой при определении риска рецидива. Именно факт выполнения радикального хирургического вмешательства оказался наиболее значимым (по данным многофакторного анализа) для предсказания не только риска возникновения рецидива, но и сроков его развития, а также частоты и выраженности послеоперационных осложнений. Продемонстрированное значительное уменьшение медианы до развития рецидива при нерадикальной операции, выполненной по месту жительства, может говорить о важности лечения редких заболеваний в специализированных центрах. Подраздел, описывающий первую анализируемую группу, насыщен таблицами и рисунками, позволяющими легче воспринимать этапы проводимого всестороннего анализа и облегчающими понимание полученных результатов.

Анализ результатов второй группы (n=65), представленной пациентами, которым проводилось комбинированное лечение (неoadьювантная терапия

деносуабом с последующим хирургическим вмешательством), представляет особый интерес, так как именно эти данные позволяют сформировать современную стратегию ведения пациентов, которым выполнение на первом этапе радикального хирургического вмешательства либо невозможно, либо сопряжено с неудовлетворительными функциональными результатами. Следует отметить, что, как и предыдущий подраздел, данный – хорошо иллюстрирован, содержит таблицы, диаграммы, рисунки и описания конкретных клинических случаев, каждый из которых уникален ввиду редкости самого заболевания и достигнутых результатов при применении именно комбинированной стратегии лечения.

При определении оптимального количества введений деносуаба в неoadьювантном режиме при выполнении хирургического вмешательства в нерадикальном объеме в исследовании Тарарыковой А. А. впервые был введен термин стабилизации эффекта, который отражает прекращение рентгенологических изменений на фоне терапии деносуабом, и подразумевает не только прекращение изменения размеров опухоли, но и ее структуры. Несмотря на то, что стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным была в среднем достигнута при 11 ± 5 (от 6 до 39) введениях, было выявлено, что наилучшие онкологические результаты получены при проведении дополнительных введений, общим числом не менее 18 введений. В работе Тарарыковой А.А. данная гипотеза была подтверждена с помощью бинарной логистической регрессии была исследована зависимость наличия или отсутствия рецидива от стабилизации эффекта и дополнительного количества введений. Аналогов представленных результатов по данным обзора мировой литературы нет.

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.

При радикальном хирургическом лечении среднее количество введений деносуаба неoadьювантно составило 14 ± 6 введений, а стабилизация эффекта наступала в среднем на 11 ± 4 введениях деносуаба. При этом рецидивов заболевания выявлено не было. В соответствии с полученными данными можно предположить, что в случае планирования радикального объема операции длительности предоперационной терапии деносуабом до стабилизации эффекта достаточно, и дополнительные введения не требуются.

При анализе результатов во второй группе выявлено, что на развитие осложнений после комбинированного лечения ГКО кости влияет только радикальный объем операции ($p < 0,05$). Данные результаты заставляют задумываться не только о выборе комбинированного лечения при анатомически сложных локализациях заболевания, в том числе в верхних и нижних конечностях, но и возможном предпочтении более щадящего объема операции. Интересными дополнительными результатами являются влияние комбинированного метода лечения на время операции и объем кровопотери. Различия во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложных локализациях заболевания статистически значимое при сравнении результатов первой и второй группы ($p < 0,05$). Что говорит о том, что назначение деносуаба позволяло уменьшить объем операции и уменьшало объем кровопотери.

Таким образом, в группе комбинированного лечения отмечаются статистически значимо лучшие результаты лечения с учетом объема операции. Такие результаты могут косвенно говорить о лучшем качестве жизни пациентов с резектабельной ГКО кости. Еще одним важным результатом в группе комбинированного лечения является отсутствие появления метастазов после завершения лечения.

И, наконец, третья группа ($n=40$), представленная пациентами с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или диссеминированным заболеванием, которые длительно получали только деносуаб. Среднее

количество введений деносумаба составило 25 ± 16 (от 4 до 85) введений. Как и при неoadьювантном назначении (группа 2) стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 12 ± 8 (от 4 до 32) введениях. Длительный период наблюдения за пациентами (среднее время наблюдения на терапии деносумабом составило $30,6 \pm 22,6$ месяца) позволил автору продемонстрировать, что при интервалах более 6 месяцев или отмене терапии в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания в виде продолженного роста. В то же время при назначении поддерживающей схемы 1 раз в 3 недели после, как минимум, 2 лет терапии (подобный подход осуществлен у 9/40 (22,5 %) пациентов) отрицательной динамики на фоне поддерживающей терапии не выявлено. Это наблюдение позволяет сформулировать следующие рекомендации при длительном применении деносумаба: для пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или с метастазами заболевания рекомендована непрерывная терапия деносумабом с переходом на поддерживающую терапию.

Достигнутые отдаленные результаты терапии деносумабом сопоставимы, и даже немного лучше, с имеющимися данным из исследования II фазы, проведенного D.Thomas с соавторами: третьей группы составила 70,1 % (95 % ДИ: 55,7-88,0), медиана не достигнута; среднее время до прогрессирования составило 21 ± 8 месяц (от 11 до 41 мес). При нарушении режима применения деносумаба (интервалы более 6 месяцев) или отмене терапии 3-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила лишь 10 % (95 % ДИ: 15,5-64,1), а медиана выживаемости без прогрессирования – 18 месяцев.

Важным представляется и анализ безопасности столь длительного применения деносумаба. Из 40 наблюдений не было выявлено ни одного случая остеонекроза нижней челюсти. Гипокальциемия была зарегистрирована в одном (2,5 %, 1/40) случае у пациента, длительность терапии деносумабом у которого, составила 36 введений. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось.

В целом, раздел очень информативен и позволяет сформулировать выводы, которые в точности отражают поставленные задачи.

Из замечаний хочется отметить лишь отсутствие в многочисленных таблицах сведений, у какого числа пациентов проводился тот или иной анализ. Подобная корректировка позволяет более наглядно продемонстрировать значимость проведенной работы и ее уникальность вследствие наибольшего для Российской Федерации количества проанализированных случаев ГКО.

В «Заключении» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено, более того, считаю важным отметить высокую практическую значимость результатов, полученных автором.

Заключение


Диссертационная работа Тарарыковой Анастасии Алексеевны «Оптимизация методов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы оптимизации лечения больных гигантоклеточной опухолью кости путем использования нового комбинированного метода. Получены новые сведения о факторах, влияющих на частоту рецидива гигантоклеточной опухоли, развития осложнений, а также появления метастазов заболевания. Данные об эффективности и, что важно, безопасности длительного применения деносумаба при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания позволили разработать новый подход в лечении данной группы

пациентов, а это, в свою очередь, привело к улучшению качества жизни пациентов, а также онкологических и функциональных результатов лечения.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Тарарыковой А.А. полностью соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения 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), 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.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01) созданного на базе на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Заместитель директора по онкологии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук, профессор РАН


Жукова Людмила Григорьевна
«08» 04 2022г

Подпись д.м.н. Жуковой Л.Г. заверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук



 Косачева Татьяна Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы"
Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр.6. Тел. 8(495) 304-74-23, mail: info@mknc.ru