

## Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук Жеравина Александра Александровича 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.

**Оценка актуальности темы исследования.** Диссертационная работа Тарарыковой Анастасии Алексеевны посвящена одному из наиболее сложных разделов клинической медицины – лечению гигантоклеточной опухоли. Для понимания важности исследования, необходимо представить краткий портрет данного заболевания. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) по праву занимает промежуточное положение между доброкачественными новообразованиями и саркомами. Для данной опухоли, встречающейся в основном у социально активной группы пациентов в возрастном интервале 20-50 лет, отличительной особенностью является местно-агрессивный остеолитический характер поражения, приводящий к развитию патологических переломов, а также способность распространения за пределы первичного очага с формированием участков опухолевого роста в легких. Опухоль относится к группе редких заболеваний, в тоже время, представление о частоте встречаемости на территории РФ можно составить только приблизительно, основываясь на зарубежных регистрах, так как отечественные эпидемиологические данные отсутствуют. Успех хирургических подходов, применяемых для доброкачественных новообразований костей, в лечении ГКО довольно скромен - опухоль имеет высокий потенциал к местному рецидивированию. Местная агрессивность опухоли объясняет необходимость использования адъювантных физических и химических факторов воздействия при внутриочаговых резекциях, а в ряде случаев выполнения расширенных операций с эндопротезированием, что не исключает развитие рецидива заболевания. Особую сложность представляет лечение нерезектабельных опухолей, локализующихся в осевом скелете, костях

таза. Применение лучевой терапии в таких случаях может рассматриваться как альтернатива калечащим инвалидизирующим операциям. Появление новой опции – таргетной терапии препаратом деносумаб открыло широкие горизонты в долгосрочной перспективе лечения ГКО. В то же время остается не решенным ряд вопросов, касающихся определения критериев длительности неoadъювантной терапии деносумабом, выбора оптимального объема хирургической резекции, целесообразности адъювантного применения деносумаба, определения режима и продолжительности приема препарата при лечении нерезектабельных и метастатических форм заболевания. Данные аспекты, имеющие несомненную актуальность, нашли отражение в исследовательской работе Тарарыковой А. А.

**Научная новизна.** В работе впервые представлен углубленный анализ результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости, проведенного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за 15 летний период с 2005 по 2020 гг. Изучена эффективность комбинированного лечения резектабельной гигантоклеточной опухоли кости. Определены оптимальные режимы неoadъювантной терапии деносумабом. Доказана эффективность и безопасность длительных непрерывных режимов терапии деносумабом нерезектабельных форм гигантоклеточной опухоли.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методологическом уровне. Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы Тарарыковой А.А. являются обоснованным результатом проведенного собственного исследования. Поставленные задачи, в полной мере отражают общую концепцию и направленность работы. Для решения задач автором использованы методы и подходы, общепринятые в исследовательской медицинской практике. При анализе большого объема данных использованы современные статистические методы. Достоверность результатов исследования сомнений не вызывает.

**Значимость полученных результатов для науки и практики.** Диссертационное исследование Тарарыковой А.А. имеет несомненную научную

ценность и вносит существенный вклад в современное представление о характере течения гигантоклеточной опухоли, результатах хирургических методов лечения, особенностях ответа на таргетную терапию. Полученные данные позволяют пересмотреть существующие лечебные подходы и разработать новые, обоснованные алгоритмы лечения и наблюдения в данной группе больных. Работа имеет четко определяемую практическую значимость. Результаты, полученные соискателем, внедрены в деятельность отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, а также могут быть использованы при разработке национальных клинических рекомендаций по лечению гигантоклеточной опухоли.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, представлена 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.

**Анализ содержания работы.** 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 полностью отражает современный уровень знаний, касающихся вопросов эпидемиологии, этиологии, классификации, клинического течения, морфологии, лечения ГКО. Автор отмечает, что мировой опыт представлен, в основном, зарубежными исследованиями и демонстрирует наличие многих не решенных вопросов относительно выбора оптимальной тактики лечения.

Во второй главе подробно представлена общая характеристика включенных в исследование пациентов: поло-возрастной состав, локализация поражения,

распространенность опухоли, характер предшествующего лечения. Определены изучаемые факторы, имеющие значение в достижении конечного результата. Подробно описаны методы оценки результатов лечения: лучевой контроль, оценка клинического статуса, оценка морфологических критериев, оценка безопасности лекарственного лечения, статистический анализ. Обращает на себя внимание выраженная разнородность распределения пациентов по локализации опухолевого поражения. Так, помимо основных сайтов – суставных сегментов коленного сустава, насчитывается более 16 с минимальным количеством случаев. Во избежание исключения данных пациентов из исследования автором введено понятие «анатомически сложная локализация». Такое выделение позволило сформировать определенную подгруппу и включить ее в аналитическую работу. Важным моментом является определение термина «стабилизация» применительно к оценке терапевтического эффекта деносуаба в неoadъювантном лечении ГКО. Стабилизация наступает, по мнению автора при условии рентгенологически доказанных событий: остановки опухолевого роста и завершения репаративных процессов, обусловленных терапевтическим действием деносуаба. Все пациенты распределены на три исследуемые группы в зависимости от распространенности процесса, хирургической и лекарственной тактики лечения и временного периода включения в исследование. В хирургических группах выполнялись по определению автора, «радикальные» и «нерадикальные» операции. Первая наиболее многочисленная группа набиралась до начала использования деносуаба, в остальных двух проводился проспективный набор пациентов. Хирургические группы имеют отличия по количеству пациентов, однотипных операций, и технических условий выполнения оперативных пособий.

В третьей главе представлен подробный анализ результатов лечения в исследуемых группах, дана оценка частоте рецидивов заболевания, прослежена частота и структура послеоперационных осложнений, а также проведено сравнение соответствующих результатов в группах хирургического и комбинированного лечения. Необходимо выделить наиболее значимые результаты. При ретроспективном анализе показан высокий процент рецидивов,

особенно после нерадикальных операций и осложнений после эндопротезирования. Показано, что даже после выполнения сегментарных резекций *en bloc* существует опасность рецидива, что определяет необходимость применения дополнительного воздействия. При проведении неоадьювантной терапии деносумабом отмечено снижение количества местных рецидивов и осложнений после эндопротезирования. В то же время, частота рецидивов в подгруппе комбинированного лечения с «нерадикальными» операциями превзошла соответствующий показатель в подгруппе хирургического лечения. Это обстоятельство объясняется автором, как следствие имевших место различий в группах, а именно преобладания «анатомически сложных локализаций». При детальном внутригрупповом анализе выявлена четкая корреляция между количеством введений деносумаба и частотой развития рецидива. Отмечено, что увеличение общего количества введений до 18 позволяет достичь лучших онкологических результатов. Математическая модель, предложенная автором для расчета необходимого количества дополнительных введений, существенно облегчает определение оптимального времени проведения хирургического этапа. Еще одним немаловажным результатом применения деносумаба явилось снижение интраоперационной кровопотери. Данное обстоятельство, несомненно, оказало влияние на снижение количества послеоперационных осложнений.

Очень ценным является проведенный анализ результатов длительного непрерывного применения деносумаба у пациентов с нерезектабельными формами ГКО. Среднее количество введений составило  $25 \pm 16$ , максимальное 85. Это абсолютно уникальный опыт на территории РФ. Автор отмечает, что контроль роста опухоли при непрерывной терапии деносумабом, в том числе при поддерживающей терапии, составил 100 %, при отсутствии выраженных нежелательных явлений. Данные результаты позволяют пересмотреть лечебную концепцию гигантоклеточной опухоли.

В заключении автор в краткой форме представляет основные результаты исследования и сопоставляет их с литературными данными. Этот раздел

позволяет еще раз оценить масштабность и значимость проделанной работы, а также наметить пути и направления дальнейших исследований.

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

Основные положения диссертационного исследования Тарарыковой А.А. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе, в рецензируемых журналах из перечня ВАК - 4 статьи.

**Вопросы и замечания по содержанию диссертации.** При детальном изучении диссертационной работы возник ряд замечаний, на которых необходимо остановиться отдельно.

Название работы более соответствует теме докторской диссертации. Лечение гигантоклеточной опухоли на сегодняшний день подразумевает комплексный подход и оптимизация методов лечения предполагает оценку и вклад всех лечебных компонентов применимых, для данной нозологии. В рамках кандидатской работы провести глубокую оценку хирургических подходов, местных физических факторов, лучевой терапии и лекарственной терапии крайне сложно.

В задаче №1 автор планирует проанализировать данные о заболеваемости и распространенности гигантоклеточной опухоли кости на территории Российской Федерации. С учетом ограниченности выборки, полного отсутствия соответствующих данных по регионам в открытых источниках, решение данного вопроса подразумевает обработку региональных архивов, возможно экспедиции и оформление отдельной квалификационной работы. Предполагаю, что расчет заболеваемости в Центральном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах по данной выборке, с учетом логистики пациентов, помог бы сделать приблизительные выводы по распространенности ГКО на территории РФ.

С учетом особенностей ГКО, разделение оперативных пособий на «радикальные» и «нерадикальные» выглядит весьма условным: рецидивы

присутствуют после «радикальных» операций, а успех лечения имеет место у половины пациентов после «нерадикальных» вмешательств. И те и другие объемы при ГКО адекватны и разделить их корректнее было бы на расширенные (или сегментарные) и экономные (в пределах очага и т.д.).

Выделение понятия «анатомически сложная локализация», на мой взгляд, недостаточно удачно. Сведение в одну группу всех редких локализаций, несомненно, имеет определенные технические обоснования, но в тоже время приводит к завуалированию особенностей хирургических подходов на разных отделах скелета. Подходы к лечению опухолей на конечностях и аксиальном скелете сильно разнятся, и сравнивать результаты не очень корректно.

В выводе №3 представлено одинаковое количество рецидивов после хирургии и комбинированного лечения. Уместен вопрос: - А нужен ли деносуаб вообще? И это самая важная группа, на которую обращено пристальное внимание всех онкоортопедов. Очевидно, что деносуаб существенно изменяет местный статус и условия, в которых выполняется хирургическое вмешательство. Склеротические изменения и новообразованная костная ткань стимулируют оператора к уменьшению хирургической агрессии, выполнению экономных резекций. В этих условиях крайне важным является поиск дополнительных критериев, определяющих адекватность резекции в зависимости от локализации, необходимость и возможность применения местных адьювантов, а также определения показаний для проведения терапии деносуабом в адьювантном режиме. В этой связи более убедительные данные могут быть получены при проведении отдельного анализа результатов лечения по локализациям на конечностях и осевом скелете.

Высказанные замечания носят в основном дискуссионный характер и ни в коей мере не умаляют достоинств проделанной работы.

**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 доказательных подходов, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок внесен существенный вклад в 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. 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. Внедрение результатов исследования в клиническую практику на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, позволило улучшить онкологические и функциональные результаты лечения больных гигантоклеточной опухолью кости, а также повысить качество жизни данной категории больных.

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

Заведующий научным отделом онкологии и радиотерапии  
института онкологии и нейрохирургии  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук  
(14.01.12 – Онкология)



Жеравин Александр Александрович  
«6» апрель 2022г

Подпись к.м.н. Жеравина А.А. заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
кандидат филологических наук



Сергеевичева Анастасия Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Тел. +7 (383) 347-60-58, mail: mail@meshalkin.ru, www.meshalkin.ru