

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Петриченко Анны Викторовны на диссертационную работу Сушенцова Евгения Александровича «Стратегия хирургического лечения больных с опухолями костей таза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.8. Травматология и ортопедия

### Актуальность избранной темы

Опухоли костей и мягких тканей таза – гетерогенная группа заболеваний, включающих первичные и метастатические злокачественные опухоли, а также доброкачественные новообразования. Несмотря на значительные различия гистологических вариантов, возможностей системного лекарственного лечения, современной лучевой терапии и, как следствие, прогноза течения заболевания, основным методом локального контроля опухоли остается хирургический метод. При поражении такими опухолями, как остеосаркома, хондросаркома достижение хирургической ремиссии может быть единственной возможностью пациента достичь существенной продолжительности жизни. Паллиативные онкоортопедические вмешательства при диссеминированных опухолях, метастазах в кости таза существенно улучшают качество оставшейся жизни, позволяют пациентам сохранить самообслуживание и оптимизируют условия для проведения лекарственной терапии. Несмотря на приемлемые онкологические результаты, функциональный исход стандартных калечащих операций в объеме межподвздошно-брюшного вычленения остается неудовлетворительным. Попытки реконструкции тазового кольца ортопедическими металлоконструкциями не увенчались должным успехом. Формирование тазово-бедренных псевдоартрозов приводит к инвалидизации пациентов. Использование ауто- и аллотрансплантатов в сочетании с классическим протезированием тазобедренного сустава, а также модульное эндопротезирование позволяют сохранить функцию конечности, но не являются универсальными методами реконструкции тазового кольца. Наиболее перспективным представляется замещение костных дефектов персонализированными 3D-имплантатами, представляющими собой полностью отечественные разработки, но разнородность и малое количество наблюдений за оперированными больными не позволяло, до настоящего времени, разработать стандартизированные подходы к органосохраняющему лечению у этой категории пациентов. Поэтому актуальность диссертационного исследования Сушенцова Евгения Александровича на тему «Стратегия хирургического лечения больных с опухолями костей таза» как с научной, так и практической точки зрения не вызывает сомнений.

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

Выполненная работа основана на достаточном объеме ретроспективного и проспективного материала, включающего результаты лечения 547 пациентов. Анализ клинических, в том числе хирургических данных и использование специализированных шкал, анализ данных лучевых исследований в динамике более чем достаточными для решения поставленных задач. Статистическая обработка диссертационного исследования выполнена с использованием программы StatTech v. 3.1.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), представляет собой совокупность методов, формул, приемов и количественных расчетов, позволяющих обобщить и проанализировать собранные данные в полном объеме, выявить скрытые закономерности между выбранными переменными величинами и сформулировать и обосновать научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, которые логично вытекают из проведенной работы.

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

Впервые в России проведен анализ результатов лечения репрезентативной ретроспективно и проспективно набранной выборки из 547 пациентов, больных опухолями костей таза, включая саркомы, гигантоклеточные опухоли, а так же метастазы солидных опухолей различной органной принадлежности. На основании проведенного исследования автором обоснована онкологическая необходимость хирургического лечения опухолей таза, в том числе, с паллиативной целью, предложен алгоритм выбора кандидатов для хирургических вмешательств различного объема, включая органосохраняющие вмешательства, а также реконструктивные и нереконструктивные органосохраняющие операции. Разработаны алгоритм лучевого обследования пациентов с опухолевым поражением костей таза, стандартная операционная процедура проектирования и производства индивидуального протеза костей таза, по антропометрическим данным пациента, создаваемого посредством аддитивных технологий, методы предоперационного компьютерного моделирования реконструктивного этапа хирургического лечения, позволяющие определить границы резекции и дизайн протезов фрагментов тазового кольца.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в диссертационном исследовании данные послужили основанием для разработки методологии органосохраняющих операций с применением аддитивных и компьютерных технологий, позволившей добиться удовлетворительных онкологических и функциональных результатов лечения пациентов с опухолями таза. В ходе исследования разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику ряд медицинских изделий и



способов их применения, включая:

- способ резекции костей с применением персонафицированного шаблона, обеспечивающего интраоперационную навигацию границ резекции при опухолях костей таза и длинных костей;
- индивидуальные импланты костей таза;
- способ и устройство для реконструкции костей таза путем замещения дефектов универсальной системой стабилизации с возможностью интраоперационного моделирования у пациентов с промежуточным онкологическим и функциональным прогнозами;
- способ и набор устройств для фиксации эндопротезов костей, снижающие количество механических поломок индивидуальных имплантов и обеспечивающие стабильность на границах имплант-кость, что подтверждается патентами РФ на изобретение № RU2625986, № RU2626122, № RU2778613, № RU2779359.

### **Содержание диссертации**

Диссертация Сушенцова Е.А. изложена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, трех глав, посвященных онкологическим результатам хирургического лечения, реконструктивным операциям, а также компьютерным и аддитивным технологиям лечения больных с опухолевым поражением костей таза, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы, приложений. Работа изложена на 298 страницах машинописного текста, иллюстрирована 107 таблицами и 122 рисунками. В работе цитируются данные 48 отечественных и 155 зарубежных работ.

Во введении обоснована актуальность темы, отражены цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация полученных результатов. Принципиальных замечаний по разделу нет.

Глава 1. Обзор литературы в должной мере отражает историю вопроса, эпидемиологию и современные представления о лечении больных с опухолями костей таза, включая остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, гигантоклеточные опухоли, а также метастазы солидных опухолей. В главе уделено большое внимание эволюции методов реконструкции тазового кольца, оценены сильные и слабые стороны каждого из методов. В разделе автор акцентирует внимание на недостаточно изученных аспектах данной проблемы. Глава изложена хорошим литературным языком, иллюстрирована четырьмя рисунками. Принципиальных замечаний по разделу нет, объем данной главы обусловлен необходимостью детальной проработки большого количества литературных источников с целью представления о

современном состоянии проблемы лечения пациентов с опухолями таза, а также метастатическим поражением тазовых костей.

В главе 2 отражен материал и методы исследования, клинические данные о 547 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению гетерогенных по гистогенезу первичных и рецидивных опухолей костей таза. В соответствии с поставленными задачами и дизайном работы клинический материал разделен на группы для анализа онкологических ( $n = 311$ ) и онкоортопедических результатов ( $n = 343$ ). В главе приведен алгоритм дооперационного обследования пациентов, включающий стандартные и специализированные методы лабораторной, радиологической и морфологической диагностики, алгоритм выбора лечебной тактики, основанный на оценке онкологического и функционального прогноза. При этом для пациентов группы благоприятного прогноза с ожидаемой продолжительностью жизни  $>1$  года, удовлетворительным соматическим статусом резервировались органосберегающие операции с сохранением функции в сочетании с иным противоопухолевым лечением при наличии показаний, для больных группы промежуточного прогноза с ожидаемой продолжительностью жизни 6-12 месяцев, удовлетворительным соматическим статусом — органосберегающие или калечащие операции в сочетании с иным противоопухолевым лечением при наличии показаний, для пациентов группы плохого прогноза, с ожидаемой продолжительностью жизни  $<6$  месяцев, неудовлетворительным соматическим статусом — калечащие, паллиативные операции или симптоматическая терапия. В разделе приведено исчерпывающее и хорошо иллюстрированное описание техники хирургических вмешательств, выполненных пациентам, включенным в данное исследование. Глава содержит необходимую информацию о методах оценки функциональных результатов, степени тяжести осложнений, в соответствии с общепринятыми международными шкалами, исчерпывающе представлены методы статистической обработки данных. Автор продемонстрировал трезвую оценку и понимание ценности всех предложенных нововведений, глубокую проработку материала от поставленной задачи до технологии изготовления и субстрата, позволяющей довести установку полностью индивидуальных изделий до стандарта операционной процедуры, что дает возможность тиражировать метод создания индивидуальных имплантов на основе аддитивных технологий. Глава содержит простые понятные рисунки, легко читается. Принципиальных замечаний по разделу нет.

Глава 3 посвящена онкологическим результатам лечения пациентов с наиболее распространенными гистологическими вариантами опухолей костей таза, а именно остеосаркомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, гигантоклеточной опухоли и метастазов солидных опухолей в кости таза, отражает показатели безрецидивной и общей выживаемости данной категории больных, а также выявленные факторы неблагоприятного прогноза.



Представленная объективная оценка онкологических результатов позволяет делать осознанный и обоснованный выбор хирургического лечения, с учетом взвешенной комплексной оценки всех имеющихся рисков. Автор, с помощью современных инструментов статистической обработки, убедительно доказывает взаимосвязь онкологического и ортопедического результатов на модели гетерогенной по гистогенезу группы первичных и рецидивных опухолей костей таза и метастатического поражения тазовых костей. Интерес представляет вычисление пороговых значений для оцениваемых показателей и наблюдаемых зависимостей, позволяющих персонализировать хирургическое лечение исходя из полученных значений. Логично доказано, что выполнение калечащих операций не имеет преимуществ для онкологического прогноза по сравнению с органосохраняющими, более важным критерием является выполнение радикального оперативного вмешательства. Показано увеличение рисков летального исхода при несоблюдении протокола по каким-либо причинам у больных остеосаркомой, увеличение доли случаев метастазирования с понижением дифференцировки опухоли, рисков рецидивов у больных рецидивной хондросаркомой, при этом, при оценке риска развития рецидивов при калечащих и сохраняющих операциях не выявлено статистически значимых различий. Показано преимущество использования индивидуальных шаблонов для интраоперационной навигации, уменьшающих риск развития локального рецидива. Также доказано уменьшение объема кровопотери при использовании терапии деносуабом при гигантоклеточной опухоли и преимущество резекции единым блоком над экскохлеацией. Автору удалось убедительно представить необходимость применения оперативного пособия у паллиативной группы пациентов, что может быть научным обоснованием нового перспективного направления – паллиативной ортопедии. Оперированные с паллиативной целью пациенты продемонстрировали медиану срока дожития в 93 месяца при солитарном поражении и 20 месяцев при множественном, улучшение функционального статуса и снижение болевого синдрома, имеющие колоссальное значение у этой группы больных, различия были статистически значимыми. Автор показал, что разработка новых реконструктивных методов, а также оперативных подходов к паллиативной помощи больным с распространенными опухолями, дает возможность существенно улучшить качество жизни пациентов с установленным паллиативным статусом. В конце главы приведено краткое резюме, консолидирующее ключевые результаты данного этапа исследования. Принципиальных замечаний по разделу нет.

В главе 4 автор показал анализ ортопедических результатов хирургического лечения, включая выживаемость, осложнения и функциональный исход у больных с опухолями костей таза в зависимости от объема хирургического вмешательства и способов реконструкции костей таза. Уделено большое внимание не только описанию возможных осложнений, но и



прогнозированию. Так, статистически значимо показано, что шансы развития осложнений в группе с рецидивными опухолями были выше, что объясняется выраженными рубцовыми и спаечными изменениями в зоне операции, часто приводящими к ятрогенным осложнениям, по сравнению с группой больных с первичной опухолью, так же увеличивалось время операции и объем кровопотери. Объективизированы показания для выполнения межподвздошно-брюшного вычленения, а именно, вовлечение в опухолевый процесс подвздошных сосудов, седалищного и бедренных нервов, большой мягкотканый компонент распространяющийся на переднюю группу мышц бедра или поражающий все ягодичные мышцы, угроза распада опухоли, высокозлокачественные саркомы неподдающиеся неoadьювантной химиотерапии, такие, как дедифференцированная хондросаркома, остеосаркома, метастазы рака в кости, рецидивы сарком мягких тканей. Доказана нецелесообразность применения реконструкции костей таза с применением спиц и спейсера из костного цемента из-за высокой частоты механических осложнений, угрозы миграции спиц. Альтернативой данному методу, по мнению автора, должна стать разработанная система и метод реконструкции костей таза РОНЦ-КОНМЕТ, показавшие свою универсальность и стабильность конструкции, что дает основания для использования их при необходимости восстановления тазового кольца для пациентов с неопределенным прогнозом, при ургентной хирургии, а так же, как первый этап при двухэтапном протезировании. На основании полученных данных автором сформулировано резюме о выборе оптимального объема резекционного этапа операции и адекватного метода реконструкции. Принципиальных замечаний по разделу нет.

Глава 5 — «Компьютерные и аддитивные технологии в лечении больных с опухолями костей таза», содержит исчерпывающую информацию об обследовании кандидатов для индивидуального протезирования, способах резекции костей с использованием персонифицированного шаблона и фиксации эндопротезов костей с применением специализированного набора устройств, повышении надежности фиксации импланта к опилу кости, дизайне и паспорте имплантов, прототипировании, технике вмешательств, послеоперационном ведении и реабилитации больных, подвергнутых индивидуальному протезированию. Следует отметить, что данная глава целиком посвящена отечественным инновационным технологиям и разработкам. Автор в этой главе исчерпывающе формулирует показания и противопоказания для индивидуального протезирования с применением компьютерных и аддитивных технологий, подробно представляет и иллюстрирует этапы разработки и производства индивидуальных имплантов, оригинальные методы выполнения хирургических вмешательств, способы фиксации и дизайны имплантов, показывает их преимущество. Большое внимание уделено прототипированию операций, что позволяет с минимальными затратами воспроизвести будущую операцию, оценить положительные и



отрицательные стороны вмешательства и усовершенствовать дизайн будущего импланта, дополнительно оценить будущие риски, а также послеоперационному ведению, контролю и реабилитации, что позволяет свести к минимуму ошибки и осложнения. В главе подробно анализируются осложнения, включая нежелательные явления со стороны мягких тканей, вторичное заживление раны, асептическую нестабильность, структурные и инфекционные осложнения, а также онкологические и ортопедические результаты в данной группе пациентов, подтверждающие, что лечение пациентов с опухолями костей таза остается трудной проблемой, бросающей вызов для онкоортопедов, но полученные результаты демонстрируют не только необходимость продолжения исследований в данной области, но и конкурентное преимущество протезирования индивидуальными имплантами для замещения обширных дефектов костей таза, представляющих собой отечественные разработки, производящихся в России и не уступающих зарубежным аналогам. Глава иллюстрирована клиническим наблюдением. Основная информация по разделу также консолидирована в резюме, как и в предыдущих главах. Принципиальных замечаний по разделу нет.

Глава 6 представляет собой краткое изложение и обсуждение полученных в диссертационном исследовании результатов и их критическое сопоставление с опытом других клиник. Принципиальных замечаний по главе нет.

Выводы четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач. Практические рекомендации обоснованы результатами исследования и имеют несомненную ценность для клинической практики. Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях, получено 4 патента Российской Федерации. Содержание автореферата соответствует диссертации, полностью отражает задачи исследования и раскрывает цель проведенной работы.

Замечания по диссертационной работе, такие, как стилистические неточности и орфографические ошибки, не носят принципиального характера и не снижают значимости выполненного диссертационного исследования. После ознакомления с диссертацией, хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Считает ли автор возможным и целесообразным применение системы и метода реконструкции костей таза РОНЦ-КОНМЕТ на первом этапе, с последующим индивидуальным эндопротезированием при поражении опухолями тазовых костей у детей с незрелым скелетом, с целью снижения риска развития осложнений, связанных с особенностями детского возраста?

2. Считает ли автор возможным выполнение операций с паллиативной целью в объеме резекции костей таза и последующим индивидуальным эндопротезированием у детей

с метастатическим поражением костей таза, учитывая неопределенный средний интервал дожития и компенсированный соматический статус пациентов детского возраста?

### Заключение

Диссертационная работа Сушенцова Евгения Александровича «Стратегия хирургического лечения больных с опухолями костей таза» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение крупной научной проблемы — разработана и внедрена в практику стратегия хирургического лечения больных злокачественными и доброкачественными опухолями костей таза и метастазами солидных опухолей в кости таза, с применением инновационных отечественных разработок и персонализацией проводимого лечения, имеющей важное значение для клинической онкологии и травматологии и ортопедии. Диссертация актуальна, написана на высоком научно-методическом уровне, по новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Е.А. Сушенцова полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г, (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.8. Травматология и ортопедия.

Доктор медицинских наук,  
ученый секретарь

ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»

Петриченко Анна Викторовна

15.11.2023 *Петриченко*

Подпись д.м.н. А.В.Петриченко заверяю

Директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»

Доктор медицинских наук



Крапивкин Алексей Игорьевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»)

Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, дом 38, Тел.+7(495) 735-09-57, e-mail [kancelyaria@npcmed.ru](mailto:kancelyaria@npcmed.ru), <https://www.npcmed.ru/>