

ВІДГУК

офіційного опонента

Литвиненка Олександра Олександровича

на дисертаційну роботу Дроботуна Олега Володимировича на тему «ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07-онкологія.

Актуальність роботи. Злоякісні ураження опорно-рухового апарату є однією з найскладніших проблем клінічної онкології через те що, не дивлячись на рідкість первинних злоякісних новоутворень (сарком кісток і хрящів, біля 1% в структурі онкозахворюваності), вторинні ураження, що виникають внаслідок прогресії пухлинної хвороби спостерігаються від 20% при раку шлунку до 95% у хворих на рак молочної залози. Вторинні ураження кісток є першопричиною патологічних переломів, внаслідок яких погіршується прогноз захворювання та знижуються показники якості життя хворих, тому виникає потреба у проведенні реконструктивних хірургічних втручань.

В якості новітніх методів лікування хворих з ураженням кісток злоякісними процесами на сьогодні активно досліджуються і розвиваються методи спрямовані на відновлення цілісності кістки та функції оперованої кінцівки, включаючи 3D-моделювання. Отже, актуальність та своєчасність дослідження не викликає сумніву і воно є досить перспективним для підвищення показників ефективності лікування і якості життя онкологічних хворих.

У дисертаційній роботі наведено наукове узагальнення і представлено результати вирішення актуальної клінічної задачі для практикуючих лікарів онкологів та ортопедів-травматологів, яке полягає у персоніфікації лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток. У дослідженні надається важливе значення візуалізації пухлинного вогнища та його поширеності і васкуляризації, друку 3D моделі пухлини та її макрооточення.

Заслужену визначну роль в стратегії лікування отримало планування операції, зокрема, вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу та топографо-анатомічного розташування і поширеності новоутворення, а також зручності виконання інтраопераційних завдань, планування лінії передбачуваної резекції кістки з максимальним.

Більшість первинних злоякісних пухлин кісток, що підлягають до радикального видалення з можливістю подальшого заміщення дефекту, локалізується в епіфізах довгих кісток, в першу чергу у суглобових кінцях стегнової кістки.

У дисертаційній роботі вперше доведено можливості підвищення показників ефективності лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток, а також покращення якості їх життя шляхом застосування розробленого діагностично-лікувального алгоритму “клінічний огляд + системний аналіз мультиморбідності + біоімпедансометрія + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання +3D друк + планування/тренінг операції + операція(видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін) + моніторинг маркерів кісткового метаболізму + прогнозування”. Запропонований алгоритм сприяє ефективній симультанній остеоінтеграції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза, перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів і метастазів пухлин та загострень мультиморбідної патології.

В результаті виконання дисертаційної роботи розроблено спосіб профілактики рецидивування після кістково-замісної пластики при первинних злоякісних пухлинах кісток нижніх кінцівок шляхом застосування біоактивної кераміки.

Для комплексного вирішення проблеми своєчасної діагностики метастатичних уражень кісток дисертант обґрунтував, що моніторинг хворих на рак обов’язково повинен включати дослідження маркерів кісткової резорбції і остеогенезу, так як підвищення їх вмісту у крові і сечі дозволяє запідозрити

метастатичне ураження кісток на 3-6 місяців раніше клінічної і радіологічної маніфестації пухлинного процесу з метастазуванням в кістки. Після виявлення у хворих ознак загрози патологічного перелому кістки або його наявності обумовлює проведення хірургічного втручання в обсязі видалення патологічного вогнища в кістці з заміщенням дефекту ендопротезом.

Отримані результати дисертаційного дослідження значно розширюють можливості підвищення ефективності лікування хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток та надають онкологам і ортопедам нові інструменти персоналізованого лікування пацієнтів для використання у рутинній клінічній практиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України і є фрагментом НДР "Розробка кістково – пластичних хірургічних втручань у хворих на пухлини кісток з застосуванням біоактивної кераміки" (2017-2019 рр.), НДР "Розробка технології 3D моделювання та 3D друку персоналізованих моделей кісток уражених злоякісними новоутвореннями, для планування операції та інтраопераційної навігації" (2018-2019 рр.), НДР "Персоналізована діагностика та лікування хворих з доброякісними, злоякісними і метастатичними пухлинами кісток" (2020-2022 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вважаю необхідним зазначити, що автором вперше досліджена мультиморбідність у хворих із доброякісними, первинними злоякісними і метастатичними пухлинами кісток, і її вплив на показники виживаності хворих та смертність.

Вперше доведена доцільність суперпозиції мультидекторної компютерної томографії (МДКТ) та МДКТ-зображень та дифузійно-зважених МРТ зображень для створення твердотільних персоналізованих 3D моделей первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок, які забезпечують

точне відтворення усіх операційно важливих розмірів пухлини, довжини артеріальних сегментів, калібру і товщині стінок судин, будови органів конкретного хворого з урахуванням тільки йому властивих особливостей будови і сінтопії прилеглих тканин.

Розроблено шлях гістограмного аналізу щільності тканин і гетерогенності воксельної текстури КТ діагностичних зображень та запропоновано нові кількісні інтегративні показники морфології: коефіцієнти одновимірної гетерогенності. Доведено вплив первинних злоякісних і метастатичних пухлин кісток на інтактну компактну і губчасту кістки і посилення цього впливу за рахунок мультиморбідних захворювань.

Значно розширено комплекс показників текстури КТ зображень пухлин та встановлено їх клінічне значення для об'єктивного визначення меж ураження злоякісною пухлиною кісток при застосуванні коефіцієнтів гетерогенності.

Доповнено клініко-лабораторні дані для оцінки ефективності застосування даларгіну, кортексину після проведення ендопротезування/кістково-замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму - тартрат-резистентної кислоти фосфатази, кінцевого телопептида колагена I типу, дезоксипірідіноліну, пірідіноліну, остеокальцину, та рентгенівської щільності компактної та губчастої кісткових тканин, які свідчать про нормалізацію досліджуваних показників впродовж 30-90 днів після операції.

Удосконалено метод своєчасного визначення ранніх критеріїв рецидивів та метастазів злоякісних пухлин після кістково-замісної пластики за маркерами кісткового метаболізму та показниками дифузійно-зваженої МРТ та ВКД, що має суттєве клінічне значення для оцінки клінічного перебігу та прогнозу хвороби.

Практичне значення одержаних результатів.

Автором оптимізовано та успішно апробовано спосіб діагностики доброякісних, первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток на основі застосування дифузійно-зваженої магнітно-резонансної томографії.

На основі показників МДКТ та дифузійно-зваженої МРТ (перфузії та ВКД відповідно) злоякісної пухлини розроблено метод персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних і метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок та технологію друку твердотільної моделі, яка дозволяє проводити планування та тренінг оперативного втручання.

Розроблено метод профілактики рецидивування злоякісних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок після кістково-замісної хірургії у хворих з поліморбідністю на основі застосування нейропептиду даларгіну та кортексину.

Розроблено діагностично–лікувальний алгоритм “клінічний огляд + системний аналіз мультиморбідності + біоімпедансометрія + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання +3D друк + планування/тренінг операції + операція(видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін) + моніторинг маркерів кісткового метаболізму + прогнозування”, що сприяє ефективній симультанній остеointegraції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза та перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів та метастазів пухлин та загострень мультиморбідної патології.

Доведено, що дані МДКТ та біоімпедансометрії щодо компонентного складу тіла у хворих можуть застосовуватися в якості предикторів післяопераційних ускладнень, тривалості реабілітації, рецидивів і виживання.

Дисертантом запропоновано спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання злоякісних та метастатичних пухлин кісток тазу та нижніх кінцівок, згідно з яким межі пухлини друкуються за максимальним інтегральним периметром при суперпозиції її дифузійно -зваженого магнітно-резонансного зображення та зваженого за швидкістю об'ємного кровотоку комп'ютерно-томографічного зображення.

Значно розширено комплекс показників текстури КТ зображень пухлин та встановлено їх клінічне значення для об'єктивного визначення меж ураження злоякісною пухлиною кісток при застосуванні коефіцієнтів гетерогенності.

Доповнено клініко-лабораторні дані для оцінки ефективності застосування даларгіну, кортексину після проведення ендопротезування/кістково-замісної хірургії шляхом моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму - тартрат-резистентної кислоти фосфатази, кінцевого телопептида колагена I типу, дезоксипірідіноліну, пірідіноліну, остеокальцину, та рентгенівської щільності компактної та губчастої кісткових тканин, які свідчать про нормалізацію досліджуваних показників протягом 30-90 днів після операції.

Удосконалено метод своєчасного визначення ранніх критеріїв рецидивів та метастазів злоякісних пухлин після кістково-замісної пластики за маркерами кісткового метаболізму та показниками дифузійно-зваженої МРТ та ВКД, що має суттєве клінічне значення для оцінки клінічного перебігу та прогнозу хвороби.

Важливим аспектом представленої дисертаційної роботи є те, що тренування хірургічних доступів та прийомів скорочує час операції та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин та крововтрату. Планування операцій на персоніфікованих 3D-моделях та постійний тренінг зменшує час операції до 2,0-2,5 годин (проти 3,0-3,5 годин у пацієнтів групи контролю) та тривалість наркозу, зменшує травматизацію тканин/довжину хірургічного розрізу до $13,4 \pm 1,3$ см (проти $18,5 \pm 1,9$ см у контролі) і крововтрату ($0,3-0,4$ л & $1,0-1,3$ л у контролі), забезпечує повне відновлення функцій кінцівки за 4-5 тижнів (у контролі – 8-9 тижнів).

Такі результати невідворотно призводять до скорочення терміну перебування пацієнта у хірургічному онкологічному стаціонарі, вартість якого наразі на 1 ліжко-день складає від 1000 до 4000 грн. Скорочення ж перебування у стаціонарі лише на 4 дні 90 пацієнтів, які були включені в дослідження, фактично принесло економію державних коштів у сумі не менше 360 000 грн.

Впродовж виконання дослідження встановлено достовірне підвищення показників 3- і 5-річної безрецидивної та загальної виживаності хворих на первинні злоякісні пухлини кісток, яким проводилося хірургічне лікування з

використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з хворими референтних груп спостережень. Показники загальної 3-річної виживаності у хворих на ОС групи дослідження 1 (Остеосаркома 3D) та контролю 1 (Остеосаркома К) становили $90,1 \pm 3,8 \%$ та $75,3 \pm 4,9 \%$, відповідно; 5-річної виживаності – $79,2 \pm 5,0 \%$ та $58,3 \pm 10,5 \%$, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 21% ($p < 0.05$).

Віддалені результати лікування хворих на ХС свідчать, що показники загальної 3-річної виживаності в групі дослідження 2 (Хондросаркома 3D) та контролю 2 (Хондросаркома К) становили $84,2 \pm 6,6 \%$ та $68,9 \pm 4,9 \%$, відповідно; 5-річної виживаності – $72,2 \pm 5,0 \%$ та $56,3 \pm 5,5 \%$, відповідно. Різниця показників статистично достовірна і складає 15% та 16% ($p = 0,04$). Показники безрецидивної 3-річної виживаності в групах дослідження та контролю даної категорії хворих становили $83,4 \pm 6,7 \%$ та $68,5 \pm 8,4 \%$, відповідно; 5-річної виживаності – $72,6 \pm 9,0 \%$ та $40,7 \pm 9,5 \%$, відповідно. Різниця є статистично достовірною і складає 15% та 32% ($p = 0,03$).

Важливо, що після проведення хірургічного лікування, зокрема зі встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значне підвищення індексу якості життя у хворих усіх груп.

Особистий внесок здобувача. Переважну більшість описаних експериментів, діагностичних і лікувальних методик в ході клінічного моніторингу, обробку і аналіз отриманих результатів та клінічних даних виконано особисто пошукувачем. Всі дослідження виконувалися за безпосередньої участі дисертанта. У разі консультативної або практичної допомоги інших фахівців автор наводить відповідну інформацію про це.

Автор дисертаційної роботи самостійно модифікував опитувальник для визначення впливу комплексного лікування на неврологічні компоненти якості життя пацієнтів, використавши інтегровану версію анкет Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Монреальської шкали MoCA, заповнення якого значно доповнює загальну клінічну картину захворювання, а також дозволяє

своєчасно рекомендувати хворим консультацію невролога та проведення відповідної неврологічної корекції.

Апробація результатів дисертації пройшла на конференціях та конгресах України та за її межами.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати роботи представлено у 37 наукових працях вітчизняних та міжнародних журналів з високим Impact фактором, зокрема 24 статті, серед яких 4 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 4 – до «Scopus».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації (аналіз змісту дисертації).

Структура дисертаційної роботи має загальноприйнятий характер. Дисертація відповідає вимогам оформлення і містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів, результати та обговорення власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки.

Вступ дисертаційної роботи презентує актуальність, мету та завдання, а також об'єкт, предмет і методи досліджень, які мають відповідну структуру та зміст. Вступ містить інформацію про наукову новизну та практичне значення виконаної роботи і про можливості практичного застосування результатів проведених досліджень.

У розділі «Огляд літератури» представлено аналіз даних, які стосуються сучасного стану проблеми діагностики і лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток. Пухлини кісткової системи є однією з найменш вивчених груп новоутворень людини, у діагностиці та лікуванні яких є значні труднощі та допускається велика кількість помилок; важкість діагностики та лікування пацієнтів із цією патологією вимагає постійного пошуку шляхів вдосконалення наявних методів.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить опис методів, які забезпечують достовірність отриманих результатів. Серед них клінічні – для

оцінки клінічного перебігу і безпосередніх, найближчих та віддалених результатів лікування; біохімічні— для визначення маркерів кісткового метаболізму хворого; МДКТ — для визначення поширеності пухлин, саркопенії та впливу лікарських засобів на рентгенівську щільність компактної і губчастої тканини кісток після ендопротезування, текстурного аналізу КТ зображень пухлин; МРТ — для діагностики поширеності пухлин і залучення у пухлинний процес м'яких тканин та судинно-нервового пучка, дифузійно-зважена МРС — для діагностики гістотипу пухлин; дифузійно-зважена МРТ, МДКТ-перфузіографія та МДКТ-ангіографія— для дослідження показників дифузії, кровотоку в пухлинах та створення даних для віртуальних 3D моделей; 3D друк — для відтворення твердотільних персоніфікованих 3D моделей кісток, пухлин та судин; біоімпедансометрія — для ідентифікації компонентного складу тіла у хворих; патогістологічне дослідження — для вивчення морфології пухлин; статистичні — для аналізу результатів дослідження.

Розділ «Результати та обговорення» охоплює великий пул даних, отриманих дисертантом у власних дослідженнях. В першу чергу вони стосуються оцінки клінічних результатів застосування діагностично-лікувального алгоритму “клінічний огляд + системний аналіз мультіморбідності + біоімпедансометрія + рентгенографія + (дзМРТ/МДКТперфузіографія) + 3D-моделювання +3D друк + планування/тренінг операції + операція(видалення пухлини + ендопротезування/кістково-замісна хірургія (біомін) + моніторинг маркерів кісткового метаболізму + прогнозування”, що сприяє ефективній симультанній остеоінтеграції після операції, попереджує ускладнення у вигляді асептичної нестабільності ендопротеза та перипротезних переломів, зменшує ризик розвитку рецидивів та метастазів пухлин та загострень мультіморбідної патології.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» містить огляд світових тенденцій на шляху вдосконалення способів лікування новоутворень кісток та їх взаємозв'язки з основними положеннями дисертаційної роботи, які

гармонійно і змістовно доповнюють наукові і практичні надбання обраного напрямку онкологічної ортопедії. Автор підсумовує проведену роботу, розкриває зміст та обґрунтовує переваги персоніфікації діагностики та лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток.

Висновки дисертаційної роботи в цілому відповідають поставленим у ній меті та завданням. Результати досліджень, наведені у висновках, статистично обґрунтовані й достовірні.

Принципових зауважень до оформлення дисертаційної роботи немає. Окремі вади викладу результатів не впливають на загальне позитивне враження від неї в цілому, вони мають суто формальний характер і стосуються переважно підписів до рисунків та оформлення таблиць, на що було вказано дисертанту.

Під час рецензування дисертації виникли наступні **зауваження**:

- 1) У тексті дисертації зустрічаються деякі невдалі вислови, стилістичні вирази, граматичні, синтаксичні та технічні помилки;
- 2) При детальному описі діагностичних методик у розділі «Матеріали і методи», які наводить автор, бажано згадати, які клінічні наслідки можуть мати певні результати і як цим скористатись на практиці;
- 3) У розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» варто було більше уваги приділити механізмам кісткової резорбції та впливу на цей процес різних факторів;

Також виникли **запитання** до дисертанта:

1. Чи проводили Ви дослідження зв'язку показників ефективності лікування з віковими і гендерними характеристиками пацієнтів?
2. Як впливають властивості первинної пухлини на клінічний перебіг метастатичної хвороби?
3. Ваша робота має важливий практичний аспект в контексті своєчасної діагностики кісткових метастазів та профілактики патологічних переломів. Як Ви плануєте впроваджувати це надбання у повсякденну клінічну практику?

В той же час, слід відмітити, що наведені зауваження не мають принципового характеру, не знижують високого наукового рівня дисертації, а спрямовані тільки на її доповнення та вдосконалення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дроботуна Олега Володимировича на тему «ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПУХЛИННІ УРАЖЕННЯ КІСТОК» представляє собою самостійне, консолідоване, а головне – цілісне і завершене рішення одного з сучасних завдань клінічної онкології – впровадження інноваційного підходу до персоніфікації діагностики та лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток, що призводить до достовірного підвищення показників загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів. За актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків дисертаційна робота відповідає вимогам пп. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 № 1197, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

Керівник відділу

радіоіндукованих онкологічних захворювань

ННЦРМ ГО НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Заслужений діяч науки

і техніки України



Олександр ЛИТВИНЕНКО

