

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук

СТОЛЯРОВОЇ ОКСАНИ ІОРІЇВНИ

на дисертаційну роботу

Дроботуна Олега Володимировича

«Персоніфікація лікування хворих на пухлинні ураження кісток»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі
знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина», 14.01.07-
онкологія.

Ступінь актуальності обраної теми дисертаційної роботи

Сьогодні немає сумнівів в тому, що рак у всіх країнах світу є найголовнішою причиною смерті людей. Він завдає величезних медико-соціальних та економічних збитків державам. Що стосується захворюваності на первинні пухлини кісток в Україні, то цей показник становить 1,2 випадки на 100000 населення і фактично не зростає за останні 15 років. У чоловіків цей показник складає 1,5, у жінок відповідно-0,9. Враховуючи те що первинні пухлини кісток виникають нечасто, фахівцям з КТ, МРТ, ПЕТ-КТ діагностики, рентгенологам, патологам, травматологам в ряді випадків доволі складно виявити та розпізнати цю патологію. В результаті-допускається велика кількість помилок. Ще більше проблем- щодо тактики лікування з урахуванням безпосередніх та віддалених результатів лікування.

Треба ще зауважити, що в Україні кожен п'ятий первинний хворий зі злоякісним новоутворенням скелета звертається по медичну допомогу з процесом IV стадії. Крім того, за частотою ураження метастазами кістки посідають сьогодні 3-місце після ураження легень і печінки.

Все це і визначає актуальність теми представленої дисертаційної роботи Олега Володимировича Дроботуна, основною метою якої є розробка діагностично-лікувального алгоритму для хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток з урахуванням можливостей індивідуальної тактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом декількох тем, які виконувались в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України на протязі 2014-2022 років: «Індивідуалізація лікування хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток» (номер державної реєстрації 0113U008331, 2014-2016 рр.), «Розробка кістково – пластичних хірургічних втручань у хворих на пухлини кісток з застосуванням біоактивної кераміки» (номер державної реєстрації 0116U007818, 2017-2019 рр.), «Розробка технології 3D моделювання та 3D друку персоналізованих моделей кісток уражених злоякісними новоутвореннями, для планування операції та інтраопераційної навігації» (номер державної реєстрації 0118U001902, 2018-2019 рр.), «Персоналізована діагностика та лікування хворих з доброякісними, злоякісними і метастатичними пухлинами кісток» (номер державної реєстрації 0119U103906, 2020-2022 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій

Дисертаційна робота представлена двома окремими розділами. В експерименті на тваринах була проведена оцінка біоактивної кераміки Біомін, який у деяких дослідженнях продемонстрував відмінні остеointегративні властивості. Цей препарат застосовується у якості кісткового матриксу та стимулятора репаративного остеогенезу, що дуже важливо при виконанні хірургічних втручань. Інший великий розділ представлений клінічним матеріалом, куди увійшли 180 хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток. Це пацієнти з первинними остеосаркомами, хондросаркомами та метастатичним ураженням кісток у хворих на рак предміхурової залози, грудної залози, нирки та кишківника. На кожному з етапів дослідження вищезазначені репрезентативні групи які дозволили доказово оцінити результати діагностики і лікування включених у дослідження хворих.

З методологічної точки зору дослідження побудовано правильно, чітко визначено його мету та поставлено завдання, застосовано сучасні об'єктивні

методи, вибір яких обґрунтовано завданнями і метою роботи, положення та висновки дисертації базуються на великому клінічному матеріалі. Необхідно констатувати, що автором виконана скрупульозна статистична обробка отриманих у дослідженні даних за допомогою комп'ютерних ліцензійних програм. Загальна кількість залучених у роботу хворих, частота, кількість та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної статистичної оцінки цифрових даних.

Результати дослідження, які представлені в роботі констатувати кращу ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання патологічного вогнища і хірургічний тренінг. В групах клінічного моніторингу, у яких було проведене 3D моделювання та хірургічний тренінг, була значно менша питома вага пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (23,3-34,5%). У групах контролю питома вага пацієнтів з різними ускладненнями після ендопротезування коливалася від 40 до 48% і такі дані загалом співпадають із загальносвітовими тенденціями.

Отже, можливо стверджувати, що дослідження проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини, інформативність та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які подані у дисертації, не викликають сумнівів. Всі наукові положення, висновки, рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають з результатів проведених досліджень.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях

Аналіз тексту представленої дисертаційної роботи та опублікованих здобувачем самотійно та і з співавторами публікацій, виступів автора на форумах, конференціях фахівців свідчить про те, що рецензована дисертація є завершеною науковою працею, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і розглянутих завдань, доказовими методичними підходами до їх вирішення та отриманими науковими і практичними результатами, є актуальною та сучасною як з наукового, так і практичного погляду.

За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, серед яких 23 статті у вітчизняних та закордонних провідних наукових фахових журналах переліку ДАК МОН України і зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах, 4 патенти на корисну модель, 2 інформаційних листка та методичні рекомендації, 5 робіт в матеріалах наукових форумів різного рівня. У наукових працях, які увійшли в наведений список, відображено всі розділи рецензованої роботи.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукові положення, що винесено на захист, мають безумовне пріоритетне значення. По перше дуже цікавими є результати, які отримані автором в експерименті. Була виявлена динаміка репаративного остеогенезу при імплантації біоактивної кераміки у порожнину кістки лабораторних тварин, підтверджено, що Біомін має остеоіндуктивність і здатність до остеоінтеграції. Цей розділ роботи дозволив отримані результати безпосередньо трансформувати в клінічну практику. Квінтесенцією даної дисертаційної роботи є розроблений здобувачем діагностично-лікувальний алгоритм персоніфікованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток з використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. По суті, у вітчизняній онкології вперше оцінено можливість використання, безпосередні і віддалені результати лікування та якість життя пацієнтів на первинні та метастатичні пухлини кісток тазу та нижніх кінцівок. Дуже важливим є те, що здобувачем встановлено достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5-річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування з приводу досліджуваних нозологічних форм з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження.

В цілому, наукова обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи здобувача не викликає сумнівів. Дослідження виконано на достатньому клінічному та експериментальному матеріалі. Отримані дані були оброблені статистично, всі висновки роботи повністю витікають із отриманих автором результатів.

Практичне значення одержаних результатів

На підставі комплексного аналізу отриманих результатів здобувачем, з урахуванням принципів доказової медицини було підтверджено, що після проведення хірургічного лікування, зокрема із встановленням спеціальних онкологічних протезів, які в повній мірі відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається підвищення індексу якості життя хворих. Як було сказано вище, частота виявлення пухлин скелета в порівнянні з іншими локалізаціями досить мала. В зв'язку з цим дифузійно-зважене МРТ з визначенням вимірювального коефіцієнта дифузії, який забезпечує високу специфічність та точність діагностики, є обов'язковим, про що свідчать отримані здобувачем результати.

Автором однозначно доведено, що перед операцією доцільно використовувати спосіб персоніфікованого тривимірного моделювання первинних злоякісних пухлин кісток тазу і нижніх кінцівок для виготовлення 3D-моделі кісток, яку слід використовувати для планування операційного втручання, тренінгу мануальних навичок та стабільній підтримці впевненого рівня реалізації хірургічної майстерності. В цілому, проведене дослідження демонструє об'єктивне підвищення показників трьох- та п'ятирічної загальної та безрецидивної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування ПЗПК з використанням тренувальної 3D моделі. Необхідно також зауважити, що у хворих на метастатичні ураження кісток, кращий показник загальної 3-річної виживаності також свідчить на користь впровадження 3D-технології.

Розділ 3. Матеріали Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота Дроботуна О.В. викладена державною мовою на 318 сторінках. Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора медичних наук. Сама робота структурована і складається з вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, результатів власних досліджень та їх обговорення, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаних джерел, який налічує 482 посилання. Роботу ілюстровано 116 рисунками та 23 таблицями.

Анотація у стислій формі дає змогу ознайомитись з основними тезами дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати. Викладена українською та англійською мовами.

У **«Вступі»**, згідно до вимог до подібних рукописів, автор означив актуальність теми, дуже чітко сформулював мету і завдання дослідження, розкрив її наукове і практичне значення, визначив об'єкт, предмет та методи дослідження, вказав особистий внесок здобувача та навів результати апробації дисертаційної роботи. Поставлені здобувачем завдання окреслюють конкретне коло досліджень, спрямованих на досягнення основної мети роботи. Слід відмітити, що всі поставлені у «Вступі» завдання були успішно виконані, що віддзеркалено у висновках даної роботи.

Розділ 1. Огляд літератури.

В цьому розділі, який складається з дев'яти підрозділів, автор, ґрунтуючись на сучасних даних вітчизняних та міжнародних досліджень, послідовно висвітлює сучасний стан діагностики та лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин кісток. Акцент у цьому розділі зроблено на основних трендах, пов'язаних з цією проблемою-це основні фактори, що впливають на виживаність та якість життя; економічні аспекти лікування; перспективи застосування 3D-технології в хірургічному лікуванні; сучасні матеріали для ендопротезування та кістково-замісної хірургії, які здатні покращити результати.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.

Розділ складається з восьми підрозділів. Автором наведені дизайн дослідження та характеристика експериментального та всього масиву клінічного матеріалу. В експерименті на тваринах здобувачем була проведена оцінка біоактивної кераміки Біомін, як імплантаційного матеріалу. Діагностику та лікування протягом 2016 – 2024 рр. проведено у 180 хворих на первинні злоякісні і метастатичні пухлини кісток. Пацієнти прооперовані після проведення комбінованого лікування із застосуванням існуючих міжнародних

протоколів ПХТ та променевої терапії. Чітко визначені критерії включення/невключення в дослідження, достеменно описані методи обстеження (клініко-лабораторні, рентгенографія, КТ, МРТ, інструментальні, патоморфологічні, клініко-хірургічні). В підрозділах, автором виділено ключові моменти, що представляють як наукову так і практичну складову цієї дисертаційної роботи: побудова 3D моделі кісткової тканини за даними МРТ для визначення меж видалення ділянки ураженої пухлиною кістки; етапи ендопротезування; техніка виконання замісної хірургії кістки; оцінка функціонального стану кінцівок після втручання; економічна складова пропонованого алгоритму лікування; оцінка якості життя пацієнтів.

Розділ 3,4,5 та 6 відображають власні дослідження автора. В розділі 3 автор надає результати використання біоактивного кераміка Біомін для кісткової хірургії. Як було доказано, Біомін має остеоіндуктивність і здатність до остеоінтеграції, матеріал є біоактивним, що проявляється формуванням на його поверхні активних остеобластів і кісткової тканини. В проведених дослідженнях здобувачем з використанням морфологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних досліджень кістки після імплантації Біоміну доведено, що препарат стимулює репаративний остеогенез, особливо на периферії в місці контакту з кісткою, зумовлює формування кістково-керамічного композиту в зоні дефекту, що сприяє більш динамічному неускладненому перебігу репаративного остеогенезу.

4, 5 та 6 розділи присвячені безпосереднім, та віддаленим результатам лікування, а також оцінці якості життя хворих та економічним аспектам впровадження 3D моделювання в клінічну практику.

В 4 розділі здобувач зосередився на використанні дифузно-зваженої МРТ для побудови та створення 3-мірної твердотільної 3D моделі кістки як об'єкту планування та тренінгу щодо визначення меж резекції пухлини при проведенні оперативного втручання. Отримані дані свідчать, що доопераційне планування та тренування хірургічного втручання дозволило достовірно скоротити тривалість операції та, відповідно інтраопераційну крововтрату, за рахунок чого знижувався ризик розвитку післяопераційних ускладнень та створювались

засади для більш ефективного зниження інтенсивності больового синдрому. В цілому це підвищує ефективність і безпеку проведення хірургічного лікування хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток із застосуванням встановлення спеціальних онкологічних ендопротезів, коли перед операцією проводиться 3D моделювання.

В 5 розділі отримані дані дослідження підтверджують достовірне підвищення показників безрецидивної та загальної 3- і 5 –річної виживаності хворих, яким проводилося хірургічне лікування первинних пухлин кісток з використанням тренувальної 3D моделі у порівнянні з референтними групами спостереження. У хворих на метастатичні ураження кісток, кращий показник загальної 3-річної виживаності також свідчить на користь впровадження 3D-технології в алгоритм лікування таких пацієнтів.

Отримані здобувачем дані (6 розділ) надають можливість зробити висновок, що наявність онкологічного захворювання у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток в цілому значно впливає на індекс якості життя. В цілому діагноз пухлини має значний безпосередній вплив на психологічний стан пацієнта, тому чіткі очікування щодо функціональних результатів, а також якості життя після операції є надзвичайно важливими. Цей етап дослідження, який провів дисертант має порівняльний характер з акцентом на тих складових психоневрологічного компоненту, за якими оцінюється якість життя хворих з остеосаркомою, хондросаркомою та метастатичними ураженнями кісток, і які позитивно, суттєво змінюються після проведення оперативного втручання з використанням 3D технологій.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих даних» автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними сучасної наукової літератури, спираючись на які доводить обґрунтованість власних положень, отриманих під час виконання роботи та сформульованих у висновках. В процесі виконання дисертаційного дослідження вперше в Україні розроблено діагностично-лікувальний алгоритм персоналізованого менеджменту хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток з використанням 3D технології моделювання патологічного вогнища. Продемонстровано

ефективність та аргументовано запропонований підхід до лікування цієї важкої категорії хворих.

Висновки сформульовано в 12 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням. З урахуванням того, що представлена дисертаційна робота має прикладний характер слід зазначити що практичні рекомендації виглядають адекватними і конкретними. Мета роботи і завдання виконані автором повністю.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Завершується дисертаційна робота додатками, які містять: акти впровадження (додаток А) та список наукових праць, опублікованих за темою дисертації (додаток Б).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо дисертації Олега Володимировича Дроботуна немає. Робота залишає дуже позитивне враження, її написано літературною науковою мовою, кількість технічних помилок практично відсутня. До зауважень дидактичного характеру можна віднести такі:

1. В огляді літератури подекуди зовеликою є кількість посилань на вітчизняні та закордонні джерела при констатації загальноповідомих положень, хоча, з іншого боку, це свідчить про ґрунтовність аналізу, який виконано дисертантом.
2. При оцінюванні результатів аналізу клінічного матеріалу автор часом використовує стилістично некоректні твердження, а саме вказує, що один показник впливає на інший, тобто трактує асоціативні зв'язки як причинно-наслідкові.
3. В дисертаційній роботі занадто багато ілюстративного матеріалу, який приведений практично у всіх підручниках та посібниках, що стосуються теми наведеної роботи.

У порядку дискусії цікаво отримати відповіді автора на наступні запитання:

Ст. инспектор 8 кваліф.
А.Е. Г.Б.