

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Туза Євгена Валерійовича**

**на тему: «Оптимізація діагностики та лікування хворих на пухлини стегнової кістки» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія**

#### **Актуальність теми.**

Проблема пухлинних уражень стегнової кістки є однією з важливих у онкології. Відносно пізнє діагностування патологічного процесу, складність лікування, висока частота рецидивів та ускладнень після традиційного комплексного лікування обумовлюють актуальність цієї проблеми. Приймаючи до уваги величезне значення ранньої діагностики та індивідуалізованого лікування пухлинної патології в сучасній онкології, у цій роботі успішно вирішуються як проблема своєчасного виявлення пухлинного процесу в стегновій кістці, так і ефективної спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам. Дисертація побудована за традиційним монографічним планом, написана українською мовою на 198 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку з 239 використаних літературних джерел, із яких 115 слов'янськими і 124 англійською мовами, а також додатків. У роботі є 33 рисунки та 38 таблиць. Анотація оформлена українською та англійською мовами, містить перелік друкованих наукових робіт за авторством здобувача.

«Вступ» має усі відповідні підрубрики згідно вимог ДАК МОН України, що є достатньо інформативними і заповненими у чинному порядку. Автор аргументує необхідність проведення даної роботи, викладає її мету і завдання, використаний клінічний матеріал і методи дослідження, змістовно викладаючи особливі застосовані методики.

**У першому розділі «Сучасні підходи до діагностики та терапії хворих на пухлинні ураження стегнової кістки (огляд літератури)»** автором викладено дані епідеміологічної статистики пухлинних захворювань стегнової кістки, сучасні діагностичні можливості визначення онкопатології цієї локалізації, клінічну симптоматику, діагностичні методи, які включають лабораторні, променеві, морфологічні дослідження. Крім того, автором детально описано лікувальні підходи до пухлинної патології цієї локалізації, які включають хірургічні втручання, променеву терапію, хіміотерапію, застосування бісфосфонатів, а також комбіноване та комплексне лікування пухлинної патології стегнової кістки.

**У другому розділі «Матеріал і методи дослідження»** викладено загальну клінічну характеристику пацієнтів, застосовані методи променевої діагностики, які включають запропоновані автором спосіб визначення меж злоякісних пухлин стегнової кістки за допомогою мультidetекторної комп'ютерної томографії, та спосіб діагностики рецидивування та метастазування злоякісних пухлин стегнової кістки після ендопротезування, про що свідчать відповідні деклараційні патенти України. Крім того, детально викладено лабораторні методи діагностики та оцінки результатів лікування, які включають й імуноферментні дослідження плазми та сироватки крові. Достатньо детально викладено системи оцінок функціональної ефективності лікування, якості життя, методи статистичної обробки матеріалу.

**У розділі 3 «Результати променевої діагностики пухлинних уражень стегнової кістки»** автором дана детальна характеристика надійності й обґрунтованості способів оцінки поширеності пухлинних уражень стегнової кістки із застосуванням комплексів рентгенологічних методів, як то оглядової рентгенографії, комп'ютерної томографії, магніто-резонансної томографії, мультidetекторної комп'ютерної перфузіографії. Це проводилося, у тому числі, й шляхом співставлення рентгенологічних і морфологічних післяопераційних даних дослідження фрагментів видалених злоякісних пухлин, що, на мій погляд, становить особливу цінність в аспекті достовірності отриманих результатів.

**У розділі 4 «Особливості лікування хворих зі злоякісними та метастатичними пухлинами стегнової кістки»** автором детально представлено етапи хірургічного лікування пухлин стегнової кістки, починаючи від планування ендопротезування, а також особливості ендопротезування кульшового й колінного суглобів, післяопераційного ведення хворих.

**Розділ 5 присвячено діагностичному супроводженню хворих після ендопротезування.** У цьому розділі автором представлено результати моніторингу біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хворих із пухлинами стегнової кістки в порівнянні з такими показниками у осіб контрольної групи. Описано результати дослідження динаміки змін іонізованого кальцію, ендостатину, тартрат-резистентної кислої фосфатази 5b. Крім того, автором представлено результати радіологічного моніторингу пацієнтів після ендопротезування.

**У розділі 6 «Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування хворих на пухлини стегнової кістки»** розглянуто частоту й типи післяопераційних ускладнень після хірургічного видалення пухлини й ендопротезування кульшового та колінного суглобів. Проаналізовано тривалість ремісії при різних нозологічних формах пухлин. Розглянуто й оцінено функціональні показники кульшового та колінного суглобів після ендопротезування та застосування Мебіфону як у найближчий, так і віддалені періоди. Крім того, автором проаналізовано результати трирічної безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів із злоякісними пухлинами стегнової кістки.

**У наступному розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження»** підсумовано результати проведених досліджень, здійснено детальний аналіз отриманих результатів і зіставлення їх із даними інших авторів.

**Висновки** у кількості семи відображають ідеї та сутність дисертаційної роботи, відповідають задачам та розкривають їх зміст.

**Практичні рекомендації**, яких є чотири, є віддзеркаленням висновків, зроблених автором у своїй роботі, є конкретними і значущими для спеціалістів, які займаються проблемами діагностики й лікування пацієнтів із пухлинною патологією кісток.

Завершують дисертаційну роботу **список використаних літературних джерел та два додатки**: копії 7 актів впровадження та список публікацій здобувача й відомості про апробацію результатів дисертації.

В основу дисертаційної роботи покладені результати діагностики та лікування 167 пацієнтів із пухлинними ураженнями стегнової кістки. Виділено основну та контрольну групи, які об'єднані за використаними методами діагностики. Велика увага у дисертації приділена застосуванню кореляційного аналізу клінічних, біохімічних, функціональних, рентгенологічних та морфологічних даних, впровадженню результатів цього аналізу в клінічну практику задля покращення діагностичних можливостей та лікування пухлинних уражень стегнової кістки. Крім того, автором встановлено суттєвий позитивний вплив залучення у комплекс лікування хворих із пухлинами кісток Мебіфону, бісфосфонату III покоління. Серед даних досліджень, проведених автором, особливої уваги заслуговують ті, що дозволяють застосовувати діагностичний алгоритм, а також більш точно, достовірно і якісно визначати об'єм комплексного лікування хворих із злоякісними новоутвореннями стегнової кістки. Комплексний підхід до проблеми діагностики й лікування пухлин стегнової кістки та систематизація отриманих результатів діагностичних методів дослідження із застосуванням клінічних, імуноферментних, рентгенологічних, функціональних і морфологічних даних, а також результатів, отриманих у процесі лікування пацієнтів, дозволили дисертанту отримати наукові факти, які характеризуються науковою новизною і високою практичною значущістю.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у тому, що автором обґрунтовано комплекс патогенетичних механізмів пухлинного росту у стегновій кістці та модифіковано схеми лікування хворих із пухлинами цієї

локалізації за рахунок застосування бісфосфонату III покоління - Мебіфону, що позитивно позначається на симультанній остеointegraції після ендопротезування і сприяє профілактиці рецидивів та метастазів. Крім того, доведено інформативність комплексу різних діагностичних методів для визначення розповсюдження пухлинного процесу. Визначено кореляційні взаємовідносини між рентгенологічними, функціональними та морфологічними характеристиками пухлин стегнової кістки. Все це дозволяє подивитися на проблему діагностики й лікування пухлинних уражень кісток у новому ракурсі, який дає можливість нового бачення вирішення проблеми шляхом використання високоефективних підходів до діагностики рецидивів та заходів індивідуалізованого лікування пухлин кісток.

**Практичне значення роботи.** Отримані результати мають велике практичне значення для покращення ефективності діагностики пухлин кісток, особливо це стосується виявлення ранніх рецидивів, а також планування об'єму хірургічного лікування. Крім того, доведена автором ефективність застосування у комплексі лікування пухлин кісток вітчизняного бісфосфонату Мебіфон дозволяє сподіватися не тільки на покращення результатів лікування, але й на значний економічний ефект у порівнянні із застосуванням іноземних аналогів цієї групи лікарських препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України і є фрагментом НДР “Оптимізація лікувально-діагностичних заходів у онкологічних хворих при внутрішньосуглобових патологічних зламах кісток” (№ держреєстрації 0110U006646, 2011-2013 рр.) та “Індивідуалізація лікування хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток” (№ держреєстрації 0113U008331, 2014-2016 рр.).

**Основні положення дисертації викладено у 24 наукових працях:** 11 статей, серед яких 8 у профільних виданнях, затверджених ДАК України (з них 2, що входять до міжнародних наукометричних баз), 9 тез доповідей у збірках

матеріалів українських та міжнародних науково-практичних конференцій, одержано 4 патенти України на корисну модель.

**Автореферат дисертації** повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Загалом, результати дисертаційного дослідження Туза Є.В. характеризуються актуальністю і мають вагоме значення для онкологічної клініки, а саме для повноцінної адекватної діагностики пухлин стегнової кістки, планування й оптимізації хірургічного та комплексного лікування пацієнтів із цією патологією. Робота вирішує на сучасному етапі розвитку онкології теоретично і практично проблему підвищення ефективності лікування хворих на доброякісні, первинні злоякісні та метастатичні пухлини стегнової кістки шляхом розробки і впровадження у клінічну практику сучасних технологій діагностичної радіології, ендопротезування та застосування бісфосфонату широкого спектру дії (Мєбіфону) у поєднанні з хіміотерапією хворих. Одержані результати безумовно є суттєво новими, достовірними, свідчать про ефективність та безпечність авторських впроваджень.

**Робота має значну науково-теоретичну та науково-практичну новизну.** У зв'язку із вище викладеним, результати дослідження потребують подальшого широкого впровадження у практичну роботу онкологічних закладів з метою оптимізації діагностики та лікування хворих на пухлини стегнової кістки.

Позитивно оцінюючи дану дисертаційну роботу у цілому, хочу зробити зауваження і задати питання.

**Зауваження:**

1. У розділі 1. «Огляд літератури» підрозділ 1.2.8 **Морфологічні дослідження** описаний занадто лаконічно, без деталізацій, що, на мій погляд, є невиправданим у відношенні такого фундаментального методу, як патоморфологія.

2. У роботі приділено недостатню увагу такому важливому діагностичному методу, як остеосцинтиграфія. Можливо, застосування його дало б ще більш поглиблені знання у відношенні патології, яка вивчалася автором.
3. Для більшої об'єктивізації змін, що впливають на якість життя, перебіг, об'єм діагностичних і лікувальних заходів у хворих із патологією кісткової тканини у західній літературі, та часто й у вітчизняній, існує термін «кісткова подія», який включає досить широкий спектр кісткових змін – від посилення больового синдрому, до патологічних переломів та інших серйозних ускладнень перебігу пухлинного процесу. Автор застосовував, у тому числі, й опитники якості життя хворих, не кажучи про серйозні рентгенологічні методи. Можливо, було б більш доцільним аналізувати й оцінювати ефективність діагностичних та лікувальних методів шляхом включення у статистичний аналіз також частоти та часу до появи «кісткових подій»?
4. Загальною тенденцією є схильність автора до деякого порушення послідовності викладення матеріалу. Так, наприклад, у розділі **Матеріал і методи** наведено порівняльну таблицю чутливості відомого та запропонованого способів діагностики рецидивування та метастазування злоякісних пухлин стегнової кістки (табл. 2.9). На мій погляд, її місце у розділі результатів дослідження, оскільки це є аналітичні дані автора, а не описання методики.

### **Запитання:**

1. У роботі наведено порівняльний аналіз виживаності хворих із первинними та метастазними пухлинами кісток, у комплексній терапії яких застосовувався Мебіфон. Цікаво ж би дізнатися, чи є у Вас дані впливу Мебіфону на загальну виживаність при злоякісних пухлинах стегнової кістки? Іншими словами, чи порівнювалася група хворих, які отримували цей бісфосфонат, із групою пацієнтів, які його не отримували у плані комплексного лікування?

2. Чи є у Вас дані порівняння ефективності Мебіфону з іншими представниками класу бісфосфонатів (напр., золедроновою кислотою), або моноклональними антитілами (напр., деносумабом) у хворих на злоякісні новоутворення стегнової кістки?
3. Наскільки, на Ваш погляд, виправданим є введення у діагностичні заходи та моніторинг після завершення комплексу лікування пацієнтів із пухлинами кісток радіоізотопного дослідження кісток скелету?

Висунуті зауваження і питання не мають принципового значення і не зменшують загальної позитивної оцінки проведеного дослідження.

## **ЗАКЛЮЧЕННЯ**

Мета дослідження досягнута, його задачі у належний спосіб повністю виконані. За актуальністю, обсягом клінічного матеріалу, застосованими сучасними методами дослідження, отриманим високим клінічним результатом, науково-теоретичною новизною, великою практичною значимістю, самостійністю, завершеністю і оригінальністю дисертаційна робота Туза Є.В. «Оптимізація діагностики та лікування хворих на пухлини стегнової кістки» – є сучасним дослідженням, що дає змогу зробити висновок, що робота відповідає вимогам п.13 «Порядку присудження наукових ступенів і вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567 щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук» за спеціальністю 14.01.07 – «онкологія», а автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

**Завідувач кафедри онкології та радіології  
факультету післядипломної освіти й  
додипломної підготовки Ужгородського  
національного університету  
доктор медичних наук, професор**

**Є.С.Готько**