

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кручок Ірини Володимирівни на тему: «Стереотаксична радіохірургія менінгіом основи черепа», подану до спеціалізованої вченої ради

Д 26.613.11 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «Променева діагностика та променева терапія»

1. Актуальність теми дисертації.

Менінгіоми найбільш поширені первинні пухлини головного мозку. Вибір оптимальної лікувальної тактики у хворих з менінгіомами основи черепа до сьогодні залишається предметом дискусії. Вказана локалізація визначається нейрохірургами та променевими терапевтами як одна з найбільш складних для забезпечення контролю росту пухлини та попередження появи чи поглиблення неврологічного дефіциту. Застосування стереотаксичної радіохірургії (СРХ) показало високу ефективність цього методу в лікуванні хворих з менінгіомами основи черепа. Але для променевих терапевтів залишаються відкритими питання щодо підведення адекватної призначеної дози, що повинна забезпечити локальний контроль росту, з одного боку та попередити перевищення рівня толерантних доз на критичні структури (зорові нерви, тракти, хіазму, стовбур головного мозку та гіпофіз) з іншого. Удосконалення методик опромінення шляхом їх поєднання та модифікації, а також призначення оптимального дозового режиму опромінення має на меті забезпечити високі показники якості життя хворого з даною патологією.

Напрямок наукових досліджень, пов'язаний із вивченням ефективності та безпечності радіохірургічного лікування хворих з менінгіомами основи черепа, предикторного впливу факторів, що впливають на результати радіохірургічного лікування таких хворих, без сумніву є актуальним і практично важливим.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Розробити лікувальну тактику поєднаних транскраніальних та радіохірургічних втручань при позамозкових краніобазальних пухлинах» за № державної реєстрації 0113U000289, яка виконувалась в період з 2013 р. по 2015 р.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Результати дисертаційної роботи містять наукову новизну, яка полягає в наступному:

– автором проведено дослідження ефектів лікування за допомогою модифікованого (довгострокового) показника локального контролю росту пухлини, що враховує коректним чином ефекти псевдопрогресії.

– автором оцінено вплив низькодозового режиму ($ПД \leq 12,5$ Гр) на результати радіохірургічного лікування у хворих на менінгіоми основи черепа, а також проведено порівняння з високкодозовим щодо досягнення локального контролю (ЛК) росту пухлини та частоти псевдопрогресії.

– автором науково обґрунтовано, розроблено та впроваджено в лікування хворих на менінгіоми основи черепа (МОЧ) нову модифікацію радіохірургічного опромінення, яка ґрунтується на поєднанні опромінення з модуляцією інтенсивності і конформної динамічної ротації (Dyn Arc + IMRT) та дозволяє підвищити рівень ЛК росту пухлини у порівнянні із стандартними методиками опромінення.

– автором досліджено вплив об'єму пухлини на ЛК та частоту псевдопрогресії після СРХ у хворих на МОЧ.

– автором розроблено діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного лікування хворих з МОЧ з урахуванням локалізації процесу.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення дисертаційного дослідження полягає у впровадженні в клінічну практику лікування хворих на МОЧ нової модифікації радіохірургічного опромінення, яка ґрунтується на поєднанні опромінення з модуляцією інтенсивності

і конформної динамічної ротації (Dyn Arc + IMRT). За допомогою запропонованого в роботі низькодозового режиму можна забезпечити високі показники ЛК росту пухлини з більшою частотою регресії пухлини після псевдопрогресії у післяпроменевому періоді. Радіохірургічне лікування хворих на МОЧ дозволило покращити функціональний статус опромінених хворих, серед яких частка хворих із індексом Карновського 90% збільшилась до 70,9% у порівнянні із відповідним показником 41,9% до СРХ.

Також удосконалено оцінку результатів СРХ у хворих на МОЧ шляхом впровадження нового показника ЛК – довгострокового локального контролю.

Розроблений діагностичний тест безпечності радіохірургічного лікування дозволяє проводити підбір хворих до СРХ чи хірургічного методу лікування після встановлення діагнозу.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику відділення радіонейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», клініки нейрохірургії Дніпропетровської Медичної Академії МОЗ України, Комунального Закладу “Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова” (м. Дніпро), відділення нейрохірургії Комунального Закладу “Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради” (м. Черкаси).

5. Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Основні результати базуються на достатньому за обсягом фактичному матеріалі і ґрунтуються на матеріалах аналізу результатів обстеження та радіохірургічного лікування 117 хворих, які були стереотаксично опромінені з приводу менінгіом основи черепа у Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», у відділі нейрорадіології та радіонейрохірургії, відділенні радіонейрохірургії з 2010 по 2014 рр. Загалом опромінено 119 пухлин (2 випадки опромінення одразу двох МОЧ у пацієнтів з менінгіоматозом головного мозку).

Методи дослідження загальноприйняті, відповідають меті та завданням, поставленим у дисертації. Всі положення дисертації добре аргументовані, та безпосередньо впливають з отриманих даних.

В роботі використовуються сучасні методи обстеження за допомогою обладнання, яке пройшло державний метрологічний контроль. Матеріали, наведені в дисертації, відповідають звітам і первинній документації з НДР.

Математично-статистичний аналіз отриманих даних виконували загально-визнаними методами параметричної та непараметричної статистики. Достовірність отриманих результатів і обґрунтованість висновків не викликає сумнівів. Робота не містить плагіату, що підтверджено відповідним документом.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 17 друкованих праць, у тому числі, статті в наукових журналах та збірках наукових праць – 6, авторські свідоцтва, патенти, інформаційний лист – 1, матеріали і тези конгресів, з'їздів та конференцій – 10. У фахових виданнях, що затверджені ДАК України, розміщено 5 публікацій. 3 них у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз даних, опубліковано 5 наукові статті. Одна стаття в журналі, що має медичну тематику та випускається в країнах Європейського союзу (написана одноосібно). За темою дисертації отримано патент України на корисну модель (№UA 89077U).

Автореферат дисертації відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

7. Оцінка змісту дисертації та автореферату, зауваження.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 205 сторінках друкованого тексту, побудована за класичним типом. Складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота ілюстрована 32 рисунками та містить 54 таблиці. Список використаних літературних джерел містить 161

посилання, з них 19 — кирилицею та 142 — латиницею. Основні положення дисертаційної роботи викладено у 17 наукових працях, з яких 6 статей у фахових наукових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз. Зміст автореферату повністю ідентичний основним положенням дисертації.

У «Вступі» визначена актуальність роботи, коротко обґрунтована мета дослідження, якій відповідають поставлені завдання, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача в розробку основних положень дисертації, публікації.

У першому розділі дисертації представлений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, що охоплює широкий спектр відомостей щодо клініки, діагностики та лікування менінгіом основи черепа. Автор детально висвітлює дані літератури і показує, що, незважаючи на достатню кількість робіт, присвячених вивченню даної патології, як і раніше залишається багато спірних і невирішених питань щодо тактики лікування у даній категорії хворих. Коротко аналізуючи наявні відомості, автор показує нагальну необхідність оцінки ефективності та безпечності методу СРХ у лікуванні даної патології, а також визначення факторів, що мають предикторний вплив на результати радіохірургічного лікування для оптимізації лікування хворих на менінгіоми основи черепа.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» присвячений дизайну дослідження: в повній мірі викладена характеристика досліджуваних 117 хворих з менінгіомами основи черепа, описані методи діагностики, чітко сформульовані критерії включення пацієнтів до дослідження, описаний метод СРХ з детальним описом кожної з застосованих методик опромінення. Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою сучасного програмного забезпечення з використанням параметричних і непараметричних критеріїв. Багато уваги приділено вивченню гендерного розподілу, що особливо важливо при даній патології, оскільки вона має більшу розповсюдженість у жінок. Обрані методи досліджень відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

У розділі III «Локальний контроль після радіохірургічного лікування у хворих на менінгіоми основи черепа» детально наведено пояснення щодо введення в роботу нового модифікованого довгострокового показника локального контролю росту пухлини, що враховує коректним чином ефекти псевдопрогресії та дає найбільш об'єктивну оцінку щодо показника локального контролю. Оцінка ефективності методу та предикторного впливу факторів здійснювалась сучасними методами оцінки та перевірки гіпотез, зокрема методом аналізу виживання Каплана-Мейера та моделі пропорційних ризиків Кокса, що свідчить про високий рівень статистично-математичної обробки результатів дослідження. Всі розрахунки дескриптивних характеристик та медіан часу ілюстровані кривими Каплана-Мейера, що свідчить про достовірність отриманих даних. Розділ чудово ілюстрований МР-зображеннями та планами СРХ чотирьох клінічних випадків з наведенням описової характеристики до них. У кінці розділу автором логічно та відповідно поставленим у дисертації завданням зроблені висновки щодо високого значення показника локального контролю росту пухлини після СРХ та визначений предикторний вплив на нього застосування модифікації методики опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації (IMRT та MLC Dyn Arc).

У розділі IV «Оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа» проведено дослідження функціонального статусу хворого після СРХ. Зокрема, визначено збільшення частки хворих (70,9%) з індексом Карновського 90 % після СРХ у порівнянні із відповідним показником 41,9% до СРХ. Окрему увагу у розділі приділено такому ускладненню після СРХ, як псевдопрогресія, та визначено предикторний вплив на нього основних факторів, що досліджуються у роботі. Статистична обробка даних виконана на достатньо високому рівні з наведенням показника рівня статистичної значущості p . В доповнення графікам та таблицям, в розділі представлена ілюстрація випадку псевдопрогресії МР-зображеннями з досить чітким і обґрунтованим описом до них.

У розділі V «Діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного лікування хворих з менінгіомами основи черепа» описана математична модель, що має на меті оптимізувати прогноз СРХ на етапі встановлення діагнозу.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором проведено узагальнення отриманих даних, виділені та обговорені основні положення, які склали основу очікуваних результатів.

Висновки складаються із 8 пунктів і об'єктивно відображають отримані результати. Практичні рекомендації ґрунтуються на висновках та результатах досліджень.

Методологічно розділи мають правильну побудову, достатню ілюстрацію рисунками, таблицями та діаграмами. Всі наукові положення та висновки цілком обґрунтовані, логічно впливають із змісту роботи, та безперечно мають теоретичне та практичне значення.

8. Дискусійні положення до дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Дисертаційна робота написана за класичною схемою, виконана на високому методичному рівні. Принципових зауважень до дисертаційної роботи та автореферату немає. Серед незначних недоліків є поодинокі стилістичні огріхи.

В порядку дискусії хотіла б почути відповіді на наступні питання:

1. Які покази до проведення радіохірургії при асимптомних менінгіомах?
2. Які переваги низькодозового режиму опромінення в порівнянні з високодозовим?
3. Який метод променевої діагностики є провідним в післяпроменевому нейровізуалізуючому моніторингу хворих на менінгіоми основи черепа, що були проліковані за допомогою радіохірургії?

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кручок Ірини Володимирівни на тему: «Стереотаксична радіохірургія менінгіом основи черепа», подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.11 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «Променева діагностика та променева терапія», є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішується важливе наукове завдання підвищення ефективності результатів радіохірургічного лікування менінгіом основи черепа шляхом удосконалення (модифікації) стереотаксичної методики опромінення та застосування низькодозового режиму опромінення. Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу у наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та № 656 від 19.09.2015 р., а автор роботи заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю: 14.01.23 – «Променева діагностика та променева терапія».

Професор кафедри радіології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика
доктор медичних наук, професор

Т.М. Козаренко

Т.М. Козаренко
засвідчує
В. В. Вараха

