

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
медицини за спеціальністю 14.01.23 – «Променева діагностика та
променева терапія»**

Актуальність теми дисертації.

Проблема лікування менінгіом головного мозку не втрачає своєї актуальності, у зв'язку з найбільшою поширеністю менінгіом серед вперше виявлених інтракраніальних пухлин. Окрему групу інтракраніальних менінгіом складають менінгіоми основи черепа. Лікування хворих з менінгіомами основи черепа асоційоване з топографо-анатомічними особливостями розміщення пухлини та характером росту новоутворення, та зазвичай корелює з високим ризиком розвитку або поглиблення неврологічного дефіциту.

Незважаючи на тривалу історію вивчення та фундаментальність проведених досліджень, дана проблема ще далека від свого вирішення. Саме локалізація цих пухлин на основі черепа створює значні труднощі для їх радикального хірургічного видалення з прийнятним рівнем неврологічного дефіциту у післяопераційному періоді. Тому проблема лікування менінгіом основи черепа, а особливо тих з них, що локалізуються в межах печеристого синуса, потребує мультидисциплінарного підходу у своєму вирішенні.

Інтенсивний розвиток високих технологій в нейрохірургії та широке застосування в світовій практиці методу стереотаксичної радіохірургії для лікування інтракраніальних новоутворень мають на меті досягнення довготривалого локального контролю за пухлиною при збереженні високої якості життя пацієнтів. Саме тому робота, присвячена радіохірургічному

лікуванню хворих на менінгіоми основи черепа, є актуальною, має наукову новизну у форматі запровадження оптимізації опромінення шляхом модифікації методик опромінення та має практичне значення у частині підбору оптимальної дози для мінімізації післяпроменевої токсичності.

Розробка діагностичного тесту оцінки безпечності радіохірургічного лікування з урахуванням локалізації та об'єму пухлини покращить алгоритм вибору методу лікування на етапі встановлення діагнозу менінгіоми основи черепа.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «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.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна роботи полягає в проведенні дослідження за допомогою модифікованого (довгострокового) показника локального контролю росту пухлини, що враховує всі результати досліджень кожного хворого. Автором проведено оцінку впливу низькодозового режиму ($ПД \leq 12,5$ Гр) 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 підвищує рівень ЛК росту пухлини у порівнянні із стандартними методиками опромінення. В роботі досліджено вплив об'єму пухлини на ЛК та частоту псевдопрогресії після СРХ у хворих на МОЧ. Розроблено діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного лікування хворих з МОЧ з урахуванням локалізації процесу.

Практичне значення одержаних результатів.

Впроваджено в клінічну практику застосування модифікації методики радіохірургічного опромінення, яка ґрунтується на поєднанні опромінення з модуляцією інтенсивності і конформної динамічної ротації (Dyn Arc + IMRT) та отримано патент України на корисну модель. Обґрунтовано застосування низькодозового режиму, що забезпечує досягнення локального контролю росту пухлини з більшою частотою регресії пухлини після псевдопрогресії у післяпроменевому періоді.

Доведено, що застосування радіохірургічного лікування покращує функціональний статус хворих з МОЧ. Впроваджено новий показник ЛК – довгострокового локального контролю.

Розроблений діагностичний тест безпечності радіохірургічного лікування, що дозволяє покращити алгоритм вибору методу лікування на етапі встановлення діагнозу менінгіоми основи черепа.

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).

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; було проведено СРХ 119 менінгіом основи черепа у Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», у відділі нейрорадіології та радіонейрохірургії, відділенні радіонейрохірургії у період 2010-2014 рр.

Слід відзначити правильно побудовану методологію дослідження, коректне використання довгострокового показника локального росту пухлини із застосуванням волюметричних методик для оцінки розмірів пухлини, застосування методу аналізу виживання Каплана-Мейера та моделі пропорційних ризиків Кокса.

Обґрунтованість і достовірність результатів базується на застосуванні сучасного статистичного аналізу отриманих результатів із використанням спеціалізованого програмного забезпечення STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc. Мета і завдання, поставлені автором дисертації, повністю виконані за допомогою загальноприйнятих методів дослідження. Положення дисертації ретельно вивчені та добре аргументовані. Висновки логічно випливають з отриманих результатів та відповідають, поставленим перед автором, завданням. Таким чином, достовірність отриманих результатів і обґрунтованість висновків не викликає сумнівів.

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. З 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.

Оцінка змісту дисертації та автореферату, зауваження.

Дисертаційна робота побудована за класичним типом та викладена українською мовою на 205 сторінках друкованого тексту. 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»** відображена актуальність роботи, сформульована мета та завдання дослідження, обґрунтована наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, вказаний особистий внесок здобувача та зазначені публікації.

Огляд літератури викладений на 30 сторінках тексту, ґрунтується на достатній кількості сучасних літературних джерел та висвітлює основні питання епідеміології, клініки, діагностики та лікування менінгіом основи черепа. В повній мірі проведений аналіз літературних даних щодо стереотаксичного лікування менінгіом основи черепа та визначено спектр невирішених питань, які автор, підсумовуючи, ставить перед собою у дисертаційній роботі.

У розділі **«Матеріали та методи дослідження»**, який викладено на 42 сторінках, вичерпно представлені характеристики 117 хворих з менінгіомами основи черепа, що ілюстровані діаграмами чи документовані таблицями. Зазначені критерії включення пацієнтів до дослідження. В повній мірі висвітлені методи діагностики на етапі підготовки до СРХ, топометрична підготовка та створення плану СРХ, процедура СРХ, а також параметри радіохірургічного лікування, предиктивна роль яких досліджується у роботі. Статистична обробка результатів виконується у відповідності до вимог національних (ДСТУ) та міжнародних стандартів (ISO) за модулем «Основні поняття біологічної статистики. Збирання даних» та модулем «Використання

різних видів аналізу при проведенні досліджень», що свідчить про високий рівень дослідження. Не зовсім зрозумілим є твердження автора: «Порівняльний частотний аналіз дозволяє зробити висновок, що за наявності операції до СРХ домінують хворі, що не підлягали операційному втручанню до СРХ». До несуттєвих зауважень слід віднести ті поодинокі граматичні помилки та русизми, що зустрічаються в тексті (табл. 2.2.). Принципових зауважень до розділу не має.

Розділ III «Локальний контроль після радіохірургічного лікування у хворих на менінгіоми основи черепа», який викладений на 30 сторінках і присвячений оцінці ефективності методу, що полягав у визначенні показника довгострокового локального контролю універсальним методом Каплана-Мейера, згідно якого в більшості випадків (90%) досягається локальний контроль через 43 місяці після СРХ. Оцінка предикторного впливу факторів проведена методом Каплана-Мейера та за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з наведенням показника статистичної значущості p , демонструє ґрунтовність проведеного дослідження та отриманих результатів.

Дослідження предикторного впливу факторів на ефективність методу з позиції досягнення ЛК показало, що метод однаково ефективний у жінок та чоловіків; у пацієнтів у яких застосовувалась модифікована методика IMRT+MLC Дуп Arc ефективність лікування була вища, ніж за усіма іншими стандартними методиками: більша кількість випадків досягнення ЛК у коротший період; метод однаково ефективний у пацієнтів з проведеним попереднім оперативним втручанням та у пацієнтів, у яких попереднє втручання не проводилось; метод однаково ефективний у пацієнтів з застосуванням низькодозового ($ПД < 12,5$ Гр) режиму опромінення, та групою, що лікувалася більш високими дозами; метод однаково ефективний у пацієнтів з великим об'ємом пухлини (більше $8,3$ см³) та групою з меншим об'ємом пухлини; при перевірці впливу виявлених факторів на показник ДЛК за моделлю пропорційних ризиків Кокса було виявлене наступне: методика опромінення з модуляцією інтенсивності та конформної динамічної ротації

(MRT+MLC Dyn Arc) підвищує інтенсивність досягнення довготривалого ЛК росту пухлини в 1,61 рази (Hazard Ratio=1,61 [1,1; 2,3]) в порівнянні зі стандартними методиками радіохірургічного опромінення. Автором встановлено, що найбільш чутливим до лікування виявилися петрокливальні менінгіоми та менінгіоми печеристого синуса, оскільки вони дають найбільший вклад у загальну кількість пухлин, які регресували (відповідно 31% та 42%).

Результати радіохірургічного лікування добре ілюстровані клінічними випадками та рисунками наприкінці розділу.

У розділі IV «Оцінка безпечності стереотаксичної радіохірургії менінгіом основи черепа», який викладено на 20 сторінках, представлено оцінку функціонального статусу хворого після СРХ, проведено статистичний аналіз щодо визначення предикторного впливу факторів на частоту псевдопрогресії, вказана частота виникнення перифокального набряку після СРХ. Автором встановлено, що на частоту виникнення псевдопрогресії впливають вік на момент СРХ та об'єм до СРХ.

Автором встановлено, що кількість хворих після СРХ з показником 90% за шкалою (індексом) Карновського збільшується з 41,9% до 70,9%. Відсутність погіршення функціонального статусу за шкалою (індексом) Карновського після радіохірургічного лікування складає 97% спостережень, у тому числі у 50% хворих має місце покращення функціонального статусу.

Не виявлено предикторного впливу статі, застосування модифікованої методики IMRT+MLC Dyn Arc, попереднього хірургічного втручання, низькодозового (ПД<12,5 Гр) режиму опромінення, великого об'єму пухлини на частоту покращення у функціональному статусі пацієнта.

Стать, методика IMRT+MLC Dyn Arc, попереднє хірургічне лікування не впливають на частоту виникнення псевдопрогресії. Застосування низькодозового режиму опромінення асоціюється із збільшенням частоти регресу опроміненої пухлини після псевдопрогресії 30% проти 5,3% відповідно ($p=0,04$).

Встановлена статистично значуща різниця між групою пацієнтів з великим об'ємом пухлини ($> 8,3 \text{ см}^3$) та групи з меншим об'ємом ($< 8,3 \text{ см}^3$) щодо частоти виникнення псевдопрогресії 21,1% проти 7,4% відповідно ($p=0,004$).

Розділ містить ретельне статистичне опрацювання отриманих даних, всі висновки та заключення обгрунтовані. Принципових зауважень до розділу не має.

У розділі V «**Діагностичний тест для прогнозування безпечності радіохірургічного лікування хворих з менінгіомами основи черепа**» послідовно і ґрунтовно представлений розроблений тест оцінки безпечності радіохірургічного лікування з урахуванням локалізації пухлини.

Автором встановлено, що локалізація пухлини СЧЯ+ЗЧЯ завжди відповідає високому ризику ускладнень, незалежно від сили реакції пухлини на СРХ. Найбільш безпечним є варіант, коли локалізація відповідає СЧЯ (найбільш висока чутливість пухлини).

Принципових зауважень до розділу не має.

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» автор узагальнює отримані дані, обґрунтовує покази до радіохірургічного лікування та визначає його місце у тактиці лікування.

Висновки складаються із 8 пунктів, викладені логічно та цілком обґрунтовані, тобто об'єктивно відображають отримані результати. Практичні рекомендації ґрунтуються на висновках та результатах досліджень.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні. Використані методики дослідження - сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення та структура дисертації відповідають основним встановленим до них вимогам.

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

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи та автореферату, які б вплинули на загальну оцінку роботи, немає.

В порядку дискусії хотів би почути відповіді на наступні питання:

1. Які причини виникнення більш високого ризику ускладнень після стереотаксичної радіохірургії при локалізації пухлини «задня черепна ямка+середня черепна ямка»?

2. Чи проводили Ви вивчення впливу стереотаксичної радіохірургії при менінгіомах основи черепа на функцію гіпофізу та появу нового дефіциту черепних нервів після опромінення? Ці показники поряд з оцінкою псевдопрогресії та функціонального стану пацієнтів можуть свідчити про безпечність СРХ.

3. Чи були у Вашій серії спостережень хворі з клінікою невралгії трійчастого нерву, і як СРХ впливала на перебіг больового синдрому у цієї категорії хворих?

Таким чином, дисертаційна робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі із застосуванням сучасних статистичних методів обробки результатів, що переконує в достовірності отриманих даних.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

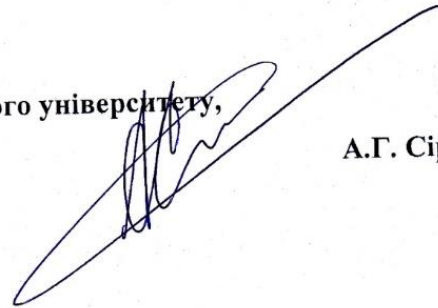
Дисертаційна робота Кручок Ірини Володимирівни на тему: «Стереотаксична радіохірургія менінгіом основи черепа», подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.11 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – «Променева діагностика та променева терапія», є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливого наукового завдання сучасної радіології підвищення ефективності результатів радіохірургічного лікування менінгіом основи черепа шляхом удосконалення (модифікації) стереотаксичної методики опромінення та застосування низькодозового режиму опромінення.

Представлена дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях,

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».

**Завідувач відділенням нейрохірургії №2
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР,
Професор кафедри нервових хвороб та
нейрохірургії факультету післядипломної
освіти Дніпровського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор**

А.Г. Сірко



*Начальник
Відділу кадрів*



Т.В. Мамерет