

Відгук

на дисертаційну роботу Грязова Андрія Андрійовича «Радіохірургічне лікування з діагностичним супроводом гліобластом з урахуванням молекулярно-генетичної структури пухлини», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність «Променева діагностика та променева терапія»)

Актуальність теми дисертації

Гліобластома (ГБМ) є найбільш агресивною злоякісною первинною пухлиною головного мозку. По оцінкам рівень захворюваності у Сполучених Штатах складає 3,19 на 100 000 осіб. Слід також відмітити, що ГБМ є найпоширенішою злоякісною первинною пухлиною головного мозку, що становить 54% усіх гліом і 16% усіх первинних пухлин головного мозку. Відомо, що основними опціями лікування є комбінація хірургічної резекції з подальшою фракціонованою променевою терапією та хіміотерапією, які покращують загальну виживаність; однак, незважаючи на ці підходи, результати все ще залишаються незадовільними. Виживаність при даному захворюванні залишається достатньо низькою; лише деякі пацієнти доживають до 2,5 років, і менше 5% пацієнтів доживають до 5 років після встановлення діагнозу.

Тому досить актуальним питанням є розробка нових сучасних підходів до лікування, задля підвищення ефективності лікування цієї патології. Саме тому дана дисертаційна робота є досить важливим і вагомим кроком у розумінні нових підходів до лікування та підвищенні ефективності показників лікування по цій темі.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити метод комплексного лікування метастатичних пухлин головного мозку із застосуванням передопераційного стереотаксичного опромінення» № державної реєстрації 0119U103917 (2019-2022 рр.) та «Розробити метод комплексного лікування гліобластом із застосуванням передопераційної стереотаксичної радіохірургії» № державної реєстрації 0115U000351 (2022-2025 рр).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні та логічно витікають із результатів досліджень. В дисертації дотримані принципи доказової медицини. Використані автором методики є досить актуальними і досконалыми. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі.

Вибірка пацієнтів для дослідження склала 166 пацієнтів, серед яких сформовано три основні групи. До першої групи входять 106 осіб, які лікувалися за допомогою стереотаксичної радіохірургії (СРХ) з радіосенсибілізацією метронідазолом і німоразолом (66 хворих досліджувана група і 40 контрольна, у яких СРХ здійснювали без радіосенсибілізації). Другу групу склали 38 пацієнтів, у яких застосовували радіохірургічне лікування з радіосенсибілізацією киснем для опромінення рецидивних мультифокальних гліобластом. І, нарешті, третю групу пацієнтів склали 22 особи, яким проводилося передопераційне радіохірургічне опромінення. Дані для статистичної обробки дослідження повністю дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів

підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Переконаливо відображають результати дослідження наведені таблиці, графіки та малюнки. Рекомендації та наукові положення, висловлені в роботі, науково обґрунтовані. Таким чином, наукове дослідження, виконане дисертантом Грязовим Андрієм Андрійовичем, є високоякісним та повністю дотримане до поставлених цілей і задач. Основні наукові положення та висновки сформульовані в дисертації логічно з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими.

Новизна наукових положень, отриманих у дисертації

Основними новими науковими положеннями, висвітленими у світі дисертації, є розроблені методики лікування гліобластоми за новітньою технологією суміщення радіохірургічного лікування із радіосенсибілізацією нітроїмідазолами та радіохірургічного лікування із киснем, що вперше використано для таких агресивних пухлин головного мозку. Слід відмітити, що кисень є досить потужним радіосенсибілізатором, який дозволяє гарантовано насичати гіпоксичні ділянки пухлини для підвищення чутливості пухлини до опромінення.

Новим та надважливим кроком виявилось застосування у дисертаційній роботі запропонованої новітньої методики передопераційної стереотаксичної радіохірургію в лікуванні гліобластом, де першим етапом проводилося опромінення після якого пухлина хірургічно видалялася.

Сформульовано прогностичні фактори ефективності радіохірургічного лікування з урахуванням молекулярно-генетичної структури пухлини та імунологічних показників.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження

Проведене дослідження показало можливість застосування радіохірургічного опромінення із застосуванням радіосенсибілізації як нітроїмідазолами, так і киснем, що відкриває нові можливості у лікуванні такої

надважкої патології. Також важливим було обґрунтування оптимального діагностичного супроводу пацієнтів з такою патологією, застосування нових МРТ програм як у підготовці до лікування, так і в подальшому веденні пацієнтів після опромінення.

Практичне значення дослідження підтверджується впровадженням результатів у роботі наступних установ:

1. Державна Установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».
2. Державна Установа «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».
3. В навчальний процес кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом сформульовані мета, завдання дослідження, план науково-дослідної роботи. Опрацьована наукова література за темою дисертації як у вітчизняних, так і в сучасних зарубіжних джерелах. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук. Грязовим А.А. особисто проведено дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка даних досліджень проведені автором самостійно. Автор обґрунтував результати, висновки та практичні рекомендації, які впроваджені у практику спеціалізованих установ. Ідея використання передопераційної радіохірургії в лікуванні гліобластоми та радіохірургії з радіосенсибілізацією для таких пухлин належать автору. Усі розділи дисертації написані та оформлені особисто здобувачем. Опубліковані роботи за темою дисертації готувались автором самостійно, або у співавторстві, не містять конфлікту інтересів. У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного

дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності і оформлення

Дисертацію написано українською мовою на 183 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, розділу по загальній характеристиці хворих, методів обстеження, радіохірургічного лікування і статистичного аналізу, основних двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатка. У дисертаційній роботі показано 32 таблиці та 44 рисунками. Список використаних джерел складається із 151 посилання.

В анотації коротко описується групи дослідження, методика опромінення та наведено дані по основним результатам дослідження. Вступ дає обґрунтування теми дослідження, далі наводяться мета та завдання дослідження. Подаються предмет, об'єкт дослідження та методи дослідження. Важливим пунктом вступу є описання наукової новизни дослідження та практичного значення результатів дослідження. Далі висвітлено особистий вклад здобувача, апробацію матеріалів дисертації, структуру та обсяг дисертації і публікації за темою роботи.

Перший розділ містить огляд літератури по аналізу загальної характеристики гліобластоми, описуються варіанти лікування гліобластом. Надважливим пунктом є виділення таких характеристик пухлини як радіорезистентність та гіпоксичний стан та пояснюється, чому саме ці характеристики відіграють провідну роль у малій ефективності стандартного лікування. Описується спеціальні програми МРТ, які дають перевагу у діагностиці гіпоксичного стану пухлини. Описуються основні радіосенсибілізатори при лікуванні гліобластом. Дуже важливим пунктом є визначення генетичних маркерів прогнозування ефективності лікування гліобластоми. Нарешті подаються переваги використання передопераційної радіохірургії гліобластом.

Другий розділ описує загальну характеристику хворих, особливості планування радіохірургічного лікування. Характеризується проведення діагностичного супроводу після радіохірургічного лікування. Описуються застосовані методи статистичного аналізу.

У третьому розділі висвітлено діагностичний супровід радіохірургічного лікування гліобластоми з використанням радіосенсибілізаторів – метронідазолу, німоразолу та кисню при радіохірургічному лікуванні рецидивних мультифокальних гліобластом. Досліджується рівень оксигенації пухлини за програмою BOLD і визначення показників пухлинної гіпоксії для застосування радіомодифікації в лікуванні гліобластом з метою значного підвищення ефективності лікування. На основі досліджень обґрунтовується алгоритм діагностичного супроводу.

Четвертий розділ описує застосування новітньої методики передопераційного радіохірургічного лікування гліобластом. Визначаються молекулярно-генетичні маркери, які можливо дослідити і, таким чином, наводиться, які з них можуть бути прогностичними факторами радіохірургічного лікування. Описуються особливості імунного статусу у таких пацієнтів. Аргументуються переваги передопераційного радіохірургічного лікування гліобластом.

П'ятий розділ подає аналіз та узагальнення результатів дисертаційного дослідження. Наводяться чинники, які впливають на ефективність лікування: біологічні особливості та показники оксигенації і реоксигенації пухлини, радіосенсибілізація, підведена доза на пухлину та її обсяг. Автор описує прогностичні фактори.

Висновки повністю відповідають меті та завданням дослідження. Висновки чіткі, логічні та аргументовані і відображають можливість застосування результатів дослідження у практичній сфері. Описується програма опромінення, що включає кількість фракцій опромінення, разову дозу за фракцію, сумарну передопераційну дозу в залежності від об'єму і локалізації пухлини з урахуванням показників альфа/бета, BED і дози на критичні

структури головного мозку. Далі наводяться конкретні показники середньої загальної виживаності та середньої безрецидивної виживаності при радіохірургічному лікуванні з радіосенсибілізацією та передопераційній радіохірургії. Відповідно ці показники мають перевагу у порівнянні з пацієнтами із контрольної групи.

Практичні рекомендації конкретні та логічні і можуть бути використані у профільних установах.

Список використаних літератури містить 151 джерело.

У додатку подаються список публікацій здобувача за темою дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

Автор опублікував 18 наукових праць, де міститься 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України та 5 статей у наукових виданнях, проіндексованих у наукометричній базі Scopus. Опубліковано 10 тез доповідей.

Матеріали та положення дисертації докладно обговорювались на конгресах, з'їздах та науково-практичних конференціях.

Зауваження до оформлення та змісту дисертації

Зауваження стосуються у деяких місцях громіздких описів до малюнків у дисертації. Також відмічено невелику кількість граматичних помилок. Однак зауваження не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертації і в цілому дисертаційній роботі надано позитивну оцінку.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі запитання.

1. Які молекулярно-генетичні та імунологічні маркери мають найбільшу цінність при прогнозуванні результатів радіохірургічного лікування гліобластом?
2. За допомогою яких діагностичних програм у гліобластоми можливо виявляти гіпоксичні ділянки?

Не було виявлено порушень академічної доброчесності при розгляді дисертаційної роботи Грязова А.А. на здобуття ступеня доктора філософії

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Грязова Андрія Андрійовича «Радіохірургічне лікування з діагностичним супроводом гліобластом з урахуванням молекулярно-генетичної структури пухлини», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність «Променева діагностика та променева терапія») є завершеною науковою працею. Дисертація виконана на належному науково-практичному рівні, проведений ґрунтовний аналіз отриманих даних, логічно та доступно викладений матеріал та вирішено важливе наукове та практичне завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування гліобластом.

Дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», який затверджено Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а Грязов А.А. заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» (наукова спеціальність – «Променева діагностика та променева терапія»).

Офіційний опонент:

завідувач відділення радіаційної онкології ДУ «Інституту медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

Підпис 

Віктор СТАРЕНЬКИЙ