

## Відгук

офіційного опонента на дисертацію Скоморохової Тетяни Володимирівни на тему: «Оптимізація планування та променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика, променева терапія.

### Актуальність теми

Новоутворення голови та шиї складають 3 - 6% всіх злоякісних пухлин. Існують певні демографічні особливості розповсюдження їх у світі: так у мешканців Японії, Китаю і країн Південно-Східної Азії захворюваність досягає 2,5 – 2,6 випадків на 100 тис. населення. Найнижча захворюваність відзначена в Західній Європі – 0,1 – 1,0 на 100 тис. населення. В Україні щорічно виявляють до 7000 нових випадків злоякісних пухлин ЛОР-органів, серед яких 3,8% - це ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), при цьому співвідношення захворюваності серед чоловіків і жінок складає 3:1. Крім цього, злоякісні пухлини ВДШ діагностуються у пацієнтів всіх вікових груп, але найвищий рівень захворюваності реєструють в осіб середнього і старшого віку.

Незважаючи на те, що верхні дихальні шляхи можуть бути порівняно легко оглянуті візуально, без застосування вартісного обладнання, значна кількість хворих з пухлинами ВДШ звертаються за допомогою на пізніх стадіях захворювання, що часто обумовлює низьку ефективність лікування даної патології.

Хірургічне лікування хворих з пухлинами ВДШ обмежене у зв'язку зі значною їх інвалідизацією та подальшою ізоляцією від суспільства. Тому променева терапія (ПТ) є основним методом лікування хворих цієї категорії. В той же час, результати променевого лікування до цього часу залишаються незадовільними.

З розвитком сучасних технологій з'явився новий напрямок ПТ – конформна променева терапія (КПТ), яка дає можливість формувати поля опромінення, відтворюючи точні розміри і конфігурацію пухлинного процесу, що підлягає основному дозовому навантаженню. Проведення КПТ передбачає високоточну топометричну підготовку хворих з пухлинами ВДШ і дозволяє знизити дозове навантаження на критичні органи.

У зв'язку з цим удосконалення методів передпроменевої топометричної підготовки до опромінення, розробка нових методів ПТ при лікуванні хворих з пухлинами ВДШ, а також визначення проліферативних

властивостей клітин пухлини, що дозволяють прогнозувати подальший перебіг хвороби, є досить актуальним.

### **Обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки – 121 хворого на пухлини верхніх дихальних шляхів, які лікувались у відділенні радіаційної онкології і відділенні пухлин голови та шиї Національного інституту раку з 2006 р. до 2016 р.

Наукові положення та висновки, рекомендації, що наведені в дисертаційній роботі, базуються на адекватному обсязі обстежень, закономірно впливають з дослідження та відображають основні результати роботи.

Об'єкт дослідження у дисертаційній роботі – пухлини верхніх дихальних шляхів II-IV стадії;

предмет дослідження – результати променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

Необхідні обстеження та лікування 121 первинного хворого з пухлинами ВДШ дисертант провела із застосуванням різних методів наукового аналізу, використовуючи клінічні, лабораторні, морфологічні, променеві, імуногістохімічні та статистичні методики.

Хворі були розподілені на три групи (2 основні групи та 1 група порівняння) залежно від методу планування та режиму дистанційної променевої терапії (ДПТ). Спостереження за пацієнтами проводилось після лікування безпосередньо в клініці та у віддаленому періоді. Застосування сучасних технологій планування та проведення променевої терапії з урахуванням біологічних властивостей пухлини сприяло підвищенню ефективності лікування хворих з пухлинами ВДШ та покращенню якості їх життя.

### **Достовірність і новизна отриманих результатів**

В роботі представлено нове рішення у лікуванні хворих з пухлинами ВДШ за рахунок розробленого оптимального комплексу передпроменевої топометричної підготовки хворих з урахуванням факторів несприятливого прогнозу.

Вперше розроблено та науково обґрунтовано оптимальне проведення

передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ з використанням системи 3D комп'ютерного планування.

Вперше проведено порівняльний аналіз розподілу дози опромінення пухлини і критичних органів при використанні 2D, 2D+ та 3D комп'ютерного планування.

Вперше вивчено вплив методів планування та проведення променевої терапії хворих з пухлинами ВДШ на її ефективність, ступінь і частоту променевих реакцій та ушкоджень з урахуванням біологічних властивостей пухлини.

Доповнено та конкретизовано наукові дані щодо експресії онкобілків p-53 та Ki-67 при пухлинах ВДШ залежно від ступеня диференціювання пухлини. Проведена оцінка значень імуногістохімічних факторів перебігу онкологічного захворювання ВДШ.

Розроблено алгоритм передпроменевої топометричної підготовки хворих з пухлинами ВДШ із використанням сучасних технологій.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розроблено алгоритм лікування хворих з пухлинами ВДШ II–IV стадій захворювання, що дозволило підвищити ефективність лікування, отримати кращі безпосередні та віддалені результати та поліпшити якість життя хворих.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях**

Результати наукових досліджень відображені в 23 публікаціях: 5 статей у профільних наукових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них 1 – у міжнародному виданні) та 15 – у матеріалах з'їздів та конференцій, також виданий 1 інформаційний лист та 1 патент України на корисну модель.

### **Оформлення дисертації та її структура.**

Дисертація оформлена в відповідності з вимогами Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України і надрукована українською мовою на 207 сторінках. Складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, шести розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел, що містить 240 найменувань та додатків. Робота ілюстрована 41 таблицею, 25 рисунками.

Огляд літератури вичерпний та достатній, характеризує стан проблеми та доцільність проведення даного дослідження.

Матеріали і методи дослідження. У II розділі приведена клінічна характеристика даних 121 хворого з пухлинами ВДШ ( $T_{2b-4}N_{0-1}M_0$ ), які розподілені автором за стадією, віком, локалізацією, статтю та гістологічною формою пухлини. Всім хворим проводили курс променевого лікування з попередньою передпроменевою 2D, 2D+, 3D топометричною підготовкою і визначенням ступеня агресивності пухлини за рівнем імуногістохімічних маркерів Ki-67 і p-53 у біопсійному матеріалі до лікування. Хворих I –ї групи лікували на апараті лінійний прискорювач електронів (ЛПЕ) Меватрон KD2 – 32 пацієнта, хворих 2–ї групи – на ЛПЕ Clinac 2100 – 41 пацієнт, 3–ї групи – на апаратах Рокус АМ та Тератрон – 48 пацієнтів.

Серед зауважень слід відмітити, що в розділі II детально описана роль радіоізотопного методу у діагностиці пухлин, однак такі дослідження в цій роботі не проводились, тому очевидно відсутня і необхідність їх опису.

Результати проведеного лікування пацієнтів оцінювали за регресією пухлини, яку визначали співставленням динаміки клінічних показників з інформацією, отриманою за допомогою засобів візуалізації. Ступінь регресії пухлини оцінювали відповідно до критерію Recist.

Таким чином, робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, здобувачем використані найбільш сучасні променеві методи за умов достатньої тривалості спостереження, що переконує в достовірності одержаних даних. Обробка матеріалу здійснена за сучасними статистичними методами із застосуванням нових комп'ютерних технологій.

### **Результати власних досліджень**

У цьому розділі викладені результати власних досліджень із застосуванням ілюстраційного матеріалу. Автор оцінює рівень двох онкомаркерів (Ki-67, p-53), які характеризують проліферативні властивості пухлини та подальший перебіг хвороби, які можуть бути фактором прогнозу пухлинного захворювання і відповіді пухлини на променеве лікування. Проведена оцінка значення прогностичних імуногістохімічних та клінічних факторів несприятливого прогнозу перебігу онкологічного захворювання ВДШ, що дозволило прогнозувати можливість виникнення ускладнень від проведеного лікування та виявити залежність загальної та безрецидивної виживаності.

Безпосередні результати лікування хворих. При вивченні об'єктивної відповіді пухлини ВДШ на лікування показано, що позитивний відгук після 3D планування та КРТ у хворих II групи становив 51,3%, порівняно з хворими I та III груп – 46,9% і 35,4% відповідно. Прогресування захворювання спостерігалось на 23,9% частіше у хворих III групи і на 12,5% – у пацієнтів I групи порівняно з хворими II групи, що свідчить про переваги

методу лікування пацієнтів цієї групи. Такий факт підтверджує доцільність вибору методики автора.

Віддалені результати. Проведена оцінка ефективності застосованих методик лікування хворих з пухлинами ВДШ за віддаленими результатами. Визначено, що краща трирічна виживаність спостерігається у пацієнтів II групи (78,9%), яка у 1,8 рази перевищує виживаність хворих I групи (43,5 %) і у 2,4 рази виживаність III групи (32,8%). Безрецидивний період 36 місяців також вірогідно різнився і становив (47,2%) у II групі, порівняно з (29,1 %) у I групі та (24,9%) у III групі. Що свідчить про переваги методу планування та лікування пацієнтів II групи та демонструє правильний вибір автором методу лікування.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Розділ написаний ґрунтовно та послідовно, продемонстровані переваги ефективності передпроменевої топометричної підготовки та подальшого лікування хворих з пухлинами ВДШ. Проведено порівняльний аналіз розподілу дози опромінення пухлини і критичних органів при використанні 2D, 2D+ та 3D комп'ютерного планування. Також проаналізовано вплив методів планування та проведення променевої терапії хворих на її ефективність, ступінь і частоту променевих реакцій та ушкоджень з урахуванням біологічних властивостей пухлини. В розділі узагальнені одержані дані, виділені та пояснені основні положення, які склали основу результатів дослідження.

Висновки складаються із 7 пунктів і об'єктивно відображують одержані результати дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи роботу дисертанта, в той же час вважаємо за необхідне поставити автору наступні запитання:

1. Чому ви в своїй роботі не використовували ОФЕКТ для оцінки результатів лікування пацієнтів з пухлинами ВДШ?
2. Чи застосовували ви дані ПЕТ/КТ для планування променевої терапії та подальшого контролю результатів лікування і якщо так, то чи має цей діагностичний метод переваги над традиційними методами діагностики (КТ та МРТ)?
3. Чи не вважаєте Ви за доцільне включити визначення експресії маркерів Кі-67 та p-53 як додаткові критерії при розробці плану лікування хворих з ВДШ?
4. Чи змінювалась стадія захворювання у випадку повної чи часткової регресії пухлини?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертація Скоморохової Тетяни Володимирівни на тему: «Оптимізація планування та променевого лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів» є завершеною науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу підвищення ефективності лікування хворих з пухлинами верхніх дихальних шляхів.

Результати роботи мають важливе значення для медичної радіології та онкології. Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичну і практичну значимість.

Матеріали наукових досліджень, які представлені в дисертації, відповідають вимогам п.11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика, променева терапія.

Офіційний опонент:

завідувач відділення радіонуклідної діагностики  
Державної установи «Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»,  
доктор медичних наук, ст.н.с

 С.С.Макеєв

