

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Даниленко В.В.

«Радіонуклідна терапія самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика та променева терапія

Актуальність теми

Біль, зумовлений наявністю метастатичного ураження кісток скелету, є поширеною клінічною проблемою в онкології. Кісткові метастази найчастіше зустрічаються у хворих на рак грудної залози (47-85%), рак простати (33-85%) та рак легень (30-66%).

Для лікування больового синдрому при кісткових метастазах використовуються радіофармпрепарати (РФП), які в якості терапевтичного агента містять радіонукліди, що є бета-випромінювачами. Хімічна форма РФП дозволяє вибірково накопичуватись в кістковій тканині, особливо у вогнищах з підвищеним метаболізмом і з мінімальною фіксацією в оточуючих тканинах і органах. Слід також відзначити, що в радіонуклідній терапії проблема клінічної дозиметрії нерозривно пов'язана з фармакокінетикою РФП, оскільки особливості розподілу, накопичення та виведення радіонукліда впливає на формування поглинутих доз не менше, а деколи і більше, ніж ядерно-фізичні властивості.

З 2013 р. в Україні зареєстровано та впроваджено в медичну практику РФП Samarium-153 оксабіфор (^{153}Sm оксабіфор), який за механізмом дії близький до аналогу ^{153}Sm EDTMP (фірма CIS Bio) і широко використовується як остеотропний препарат разом з ^{89}Sr , ^{186}Re або з іншими терапевтичними засобами. Поєднання β - і γ -випромінювання у спектрі препарату, відносно короткий період напіврозпаду (46,3 години), можливість поєднання з іншими методами лікування, а також невисока енергія β -випромінювання (макс. - 0,81 MeV) зробили ^{153}Sm оксабіфор одним з найпоширеніших радіофармацевтичних

препаратів третьої лінії для паліативного лікування множинних метастатичних уражень кісток.

В зв'язку з цим, проблема вивчення ефективності використання даного РФП, особливостей його фармакокінетики та можливості використання в комплексному лікуванні в поєднанні з променевою та супровідною терапією, залишається актуальною.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідних робіт науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку «Дослідити ефективність радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації» (номер державної реєстрації 0114U001064, шифр теми ВН.14.01.23.150–14; 2014–2016 рр.).

Наукова новизна

Вперше проаналізована ефективність використання радіонуклідної терапії з самарієм оксабіфором ^{153}Sm для лікування хворих з метастатичним ураженням кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Вперше оцінена безрецидивна щодо кісткового ураження виживаність у хворих під впливом терапії ^{153}Sm оксабіфором.

Вперше вивчені особливості фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору з метою оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики.

Вперше проведений порівняльний аналіз ефективності системної радіонуклідної та дистанційної променевої терапії з урахуванням характеру ураження кісток.

Вперше розроблений алгоритм, який визначає місце радіонуклідної терапії ^{153}Sm оксабіфором в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток при пухлинах різного походження.

Практичне значення роботи

За результатами роботи доведено, що радіонуклідна терапія з ^{153}Sm оксабіфором може бути застосована в комплексному лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Для практичного застосування важливо, що ^{153}Sm оксабіфор характеризується високим рівнем накопичення РПФ в метастатичному вогнищі, що забезпечує максимальний лікувальний ефект при мінімальних побічних проявах. Водночас досліджений препарат залишається найбільш ефективним у порівнянні з ^{32}P і ^{89}Sr в лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку, Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України».

За результатами дослідження одержано патент України на корисну модель № 98329 «Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів» від 27.04.2015.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Дослідження проводилися з використанням сучасної апаратури та сучасних методів лікування. Об'єм клінічного матеріалу є достатнім для отримання обґрунтованих висновків. Підбір хворих адекватний поставленим завданням дослідження.

Слід відзначити адекватний меті дослідження методологічний підхід, що дозволяє у достатній мірі з позицій доказової медицини обґрунтувати висновки

та практичні рекомендації щодо підвищення ефективності лікування кісткових метастазів з допомогою радіофармпрепарату зі спектром бета- і гамма-випромінювання та визначити його місце в комплексній терапевтичній схемі. Аналіз отриманих результатів ґрунтується на ретельному статистичному опрацюванні даних. Методи статистичної обробки, які використано у дослідженні, адекватні меті та завданням дисертаційної роботи.

Всі наукові положення, висновки, рекомендації обґрунтовані, логічно впливають з результатів проведених досліджень і повністю відображають зміст отриманих результатів.

Достовірність наукових результатів

Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, винесених дисертантом на захист, базується на достатньому об'ємі клінічних спостережень, використанні сучасних методів діагностики та лікування, обґрунтовується правильною методологічною побудовою дисертації і використанням сучасних методів статистичної обробки.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Автореферат в повній мірі відображає основні положення дисертації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць: 5 статей (1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus); 1 методичні рекомендації; 1 патент України на корисну модель; 11 – тези конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій. Це відповідає встановленим вимогам щодо дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Основні положення дисертації повністю відображені в опублікованих наукових працях та оприлюднені і обговорені на конгресах, з'їздах та науково-практичних конференціях. Публікації за темою дисертації дозволяють ознайомитися з результатами роботи фахівцям у галузі ядерної медицини та онкології.

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, матеріалів та методів, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел; викладена на 135 сторінках машинопису, ілюстрована 15 таблицями та 29 рисунками.

У вступі відображена актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, обґрунтована наукова новизна роботи та практична значимість її результатів.

Огляд літератури оформлений згідно вимог та ґрунтується на достатній кількості літературних джерел. Виділені основні, спірні та недостатньо досліджені проблеми, з чого і випливають мета та завдання дослідження.

У II розділі наведена клінічна характеристика обстежених хворих, розподіл на групи в залежності від різних факторів та методики діагностики, використані для вирішення завдань роботи. Детально описані лікувальна процедура, принципи діагностичного супроводу на етапі моніторингу лікування, результати комплексної радіонуклідно-променевої терапії та статистичні методи обробки одержаних даних.

Наведені у розділі дані підтверджують, що робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, здобувачем використані найбільш сучасні променеві методи за умов достатньої тривалості спостереження, що переконує в достовірності одержаних даних.

III розділ присвячений результатам оцінки протибольової дії самарію оксабіфору ^{153}Sm та проаналізована її залежність від кількості курсів радіонуклідної терапії, поєднання терапії супроводу. Проведене порівняння ефективності та переносимості даного препарату і інших радіофармпрепаратів. Вивчена безпосередня ефективність самарію оксабіфору ^{153}Sm на основі появи нових метастатичних кісткових вогнищ за період моніторингу.

У IV розділі наведені дані щодо фармакокінетики самарію оксабіфору ^{153}Sm на основі динамічного сцинтиграфічного дослідження та оцінки

ангіографічних кривих, записаних безпосередньо з кісткових метастатичних вогнищ. Розділ цікавий, оскільки в ньому обґрунтовується існування достовірної помірної кореляції між відносним накопиченням ^{153}Sm -оксабіфору в кісткових метастазах і коефіцієнтом накопичення (K_n). Значення коефіцієнту K_n на ангіограмах з ^{153}Sm -оксабіфором, отриманих з кісткових метастазів, вище 75–80 % вказує на достатньо високе накопичення радіофармпрепарату в метастатичних осередках та ефективність курсу радіонуклідної терапії. Відповідно до початкової фармакокінетики ^{153}Sm -оксабіфору, проведення сканування всього тіла для оцінки розповсюдженості процесу є оптимальним через 1–1,5 години і пізніше після внутрішньовенного введення.

V розділ написаний у форматі заключення, містить комплексний аналіз одержаного матеріалу з посиланням на інші літературні джерела.

Висновки логічно випливають з результатів роботи, відображають як наукову новизну, так і практичну значимість.

Список літературних джерел достатній, містить нові літературні джерела та оформлений у відповідності до нових вимог.

Недоліки дисертації та автореферату щодо змісту та оформлення

Зауважень до дисертації та автореферату немає. В загальному, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу, вважаю за необхідне поставити автору наступні запитання, які носять дискусійний характер.

1. Які ще проблеми вирішуються з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору при паліативному лікуванні метастатичного ураження кісток, крім больового синдрому?
2. Які механізми лежать в основі високого і селективного накопичення самарію ^{153}Sm оксабіфору в метастатичних вогнищах?
3. Які максимальні терміни підсилення больового синдрому після введення самарію ^{153}Sm оксабіфору Ви спостерігали у своїх пацієнтів? І чи простежувався зв'язок з первинною пухлиною?

Висновок

Дисертаційна робота Даниленко В. В. «Радіонуклідна терапія самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія є завершеною науково-дослідною роботою, в якій міститься вирішення важливого для ядерної медицини та онкології науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності лікування кісткових метастазів з допомогою радіофармпрепарату зі спектром бета- і гамма- випромінювання та визначене його місце в комплексній терапевтичній схемі. Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення у фахових наукових виданнях, робота Даниленко В.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика та променева терапія.

Офіційний опонент –

завідувач кафедри ядерної медицини,
радіаційної онкології та радіаційної безпеки

Національного університету охорони

здоров'я України імені П. М. Шухевича

доктор медичних наук, професор



Щербіна О. В.

Щербіна О. В.
засвідчує
У секретаря О. В. Рогов

Врач нарисован у
своем ррр
лррр (лррр Г.В.)

28.04.21р.

