

ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу Даниленко В.В. «Радіонуклідна терапія самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика, променева терапія.

Актуальність теми

На початкових стадіях метастатичне ураження кісток часто клінічно протікає безсимптомно, проте пізніше проявляється злоякісною гіперкальціємією, переломами і больовим синдромом, що значно знижує якість життя пацієнтів. Патофізіологія процесу ураження кісток і, пов'язаних з цим ускладнень, характеризується підвищенням остеолітичної активності, остеокластної резорбції на тлі стимулюючого впливу фактора росту на поділ пухлинних клітин та гіперсекрецію цитокінів. Ці фактори призводять до остеопенії і підвищеного ризику патологічних переломів. Кальцій, що виділяється в процесі резорбції кісткової тканини, є причиною злоякісної гіперкальціємії. Больовий синдром при ураженні кісткової системи наростає по мірі прогресування хвороби і стає основною проблемою протягом тривалого періоду часу. Отже, основним завданням терапії цих пацієнтів є адекватне паліативне лікування з метою зменшення больового синдрому. Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеву терапію, хірургію, при наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів при дифузному множинному ураженні скелета. Однак, навіть на тлі комплексного застосування доступних терапевтичних модальностей нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу і посилення больового синдрому. В зв'язку з цим, проблема пошуку нових методів лікування такої категорії пацієнтів залишається актуальною.

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.

Практична значимість

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 порівняно 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 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.

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи 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.).

Згідно з дослідницьким дизайном та завданнями дослідження, проаналізовані результати пролікованих у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку 175 хворих з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору.

Серед пролікованих хворих: 75 – РГЗ, 45 – РПЗ, 20 – рак легені, 15 – рак нирки, 20 – рак товстого кишечника. Серед пролікованих 105 жінок і 70 чоловіків, віком від 32 до 78 років, середній вік ($55 \pm 11,6$) років. У 145 пацієнтів (90,0 %) наявність кісткових метастазів визначалась з допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. У 30 пацієнтів діагноз метастатичного кісткового ураження верифікували іншими методами променевої діагностики.

Лікування самарієм ^{153}Sm оксабіфором проведено згідно з адаптованими і затвердженими в Україні європейськими протоколами в ядерній медицині (2018), відповідно до яких препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням у режимі «все тіло» на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ, Siemens, Німеччина) через 1 год після введення РФП. Визначення лікувальної дози препарату проводилось з розрахунку 1,5 мКи/кг маси тіла хворого. У 1 хворої, з масою тіла менше 50 кг, доза була зменшена до 1,0 мКи/кг. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хв до введення самарію ^{153}Sm оксабіфору внутрішньом'язово вводився церукал.

У 42 пацієнтів проводилось радіонуклідне дослідження з метою вивчення фармакокінетики РФП, яке включало послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла.

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана за традиційним планом, викладена на 130 сторінках (13 табл. та 37 рис) і складається з вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій і списку 169 використаних літературних джерел.

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 приведена 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.

Приведені 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 ¹⁵³Sm 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 приведені 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, так і практичну значимість.

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

В загальному, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу, вважаємо за необхідне поставити автору слідуючі зауваження та запитання, які носять дискусійний характер.

1. Бажано скоротити підрозділ огляду літератури, в якому викладені механізми розвитку метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

2. Дослідженнями останніх років показано значення певних паракринних чинників, що регулюють нормальне фізіологічне ремоделювання та впливають на формування потенційної терапевтичної мішені при пошуку ліків від метастатичного захворювання кісток. Назвіть деякі з цих факторів, найбільш активних при формуванні кісткових метастазів.
3. Які перспективи розвитку радіонуклідної терапії кісткових метастазів в зв'язку з появою нових остеотропних радіонуклідів та специфічних носіїв до них?

Заключення

Дисертаційна робота Даниленко В.В. «Радіонуклідна терапія самарієм оксабіформом ^{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, променева терапія є науково-дослідницькою працею, в якій міститься вирішення важливого для ядерної медицини та онкології науково-практичного завдання. Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, новизною, науковим та практичним значенням отриманих результатів робота Даниленко В.В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів... ДАК України», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07. 2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.23 – Променева діагностика, променева терапія.

Завідувач кафедри радіології
та радіаційної медицини,
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
двічі лауреат Державної премії України,
доктор мед. наук, професор



ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
"22" 04 2027 -

Ткаченко М.М.

Вруч каріємов
смер рату 28.04.21р.
В. секретар смер рату
Лабрин (Лабрин Т.В.)

