

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Діпака Чаулагаіна «Прогностичні фактори, що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми», подану в Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України на здобуття наукового ступеня доктора філософії із галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Тема, що була обрана Діпаком Чаулагаіном для даного дисертаційного дослідження є актуальною та досі дискутабельною проблемою сучасної нейрохірургії. Адже гліобластоми представляють серйозну хірургічну проблему через їх інвазію в речовину головного мозку і, особливо, відсутність візуальних меж з паренхімою мозку. Через це, за деякими спостереженнями резекція гліобластом часто вимагає нейронавігації, інтраопераційного контрастування і нейромоніторингу для досягнення візуалізації пухлини та навколишніх ділянок, задля мінімізації травми мозку та оптимального забезпечення контролю, захисту й маніпулювання чутливими нервово-судинними структурами.

В доступній літературі й досі ведеться дискусія щодо можливого впливу різних передопераційних факторів на післяопераційний результат і якість життя пацієнтів з гліобластомами. Отже ретельне передопераційне обстеження, аналіз і корекція різних передопераційних факторів впливу дозволяє знизити частоту цих ускладнень і покращити результати хірургічного втручання. Таким чином, важливим завданням для нейрохірургів є збалансування ризику агресивної хірургії пухлини та потенційних нейроваскулярних ускладнень з ризиком прогресування пухлини та факторів, що визначають якість життя пацієнтів з гліобластомами.

Незважаючи на велику кількість опублікованих досліджень з хірургії гліобластом, жодне дослідження не продемонструвало кумулятивної ролі різних передопераційних факторів у результатах хірургічного лікування та якості життя у віддаленому періоді у пацієнтів із гліобластомами.

Тема дисертації є фрагментом НДР ДВНЗ «Ужгородський національний

університет» за номером державної реєстрації № 0116U005251 «Наукове обґрунтування моніторингу факторів, що впливають на здоров'я населення Закарпатської області та формування сучасного менеджменту в системі охорони здоров'я» (2016-2020 рр.). Таким чином, тема дисертації є актуальною медичною і соціальною проблемою.

В дисертаційному дослідженні ретроспективно проаналізовано групу із 120 пацієнтів старше 18 років (переважали особи чоловічої статі – 74 (61%), співвідношення чоловіків до жінок складало 1,6:1; середній вік пацієнтів склав 51 рік; більшість вибірки (приблизно 57%) відносилась до вікової групи від 40 до 60 років; пацієнти > 60 років складали 20%). із гліобластомою, пролікованих в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгорода з січня 2010 року по січень 2020 року. У всіх випадках проводилось хірургічне видалення пухлини, з послідуною променевою терапією та ад'ювантною терапією темозоламідом в більшості випадків. Період спостереження склав від 2 до 144 місяців, з медіаною спостереження в 36 місяців. 103 пацієнта (86%) померли протягом періоду спостереження, в той час як решта (N = 17, 14%) залишаються під спостереженням. Це дозволило дисертантові обрати перспективний напрямок розв'язання поставлених завдань шляхом поєднання різнорівневих методів клініко-інструментальних досліджень та їх співставлення з результатами лікування. Аналіз результатів проведений за допомогою статистичних методів, які загальноприйняті для застосовування у медичних наукових дослідженнях.

Дисертація написана англійською мовою на 158 сторінках, 111 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів, узагальнення отриманих результатів та їх обговорення, висновків і практичних рекомендацій. Результати дослідження добре проілюстровано в тексті дисертації 40 таблицями та 54 малюнками.

У вступі автор наголошує актуальність, мету і завдання роботи. Мета роботи відповідає обраній темі, сформульована достатньо повно, завдання роботи відповідають поставленій меті. Автором добре висвітлено наукову

новизну, в результаті проведеного аналізу вдосконалено класифікацію визначення обсягу резекції на основі чіткої методології волюметричного аналізу за даними магнітно-резонансної томографії до та після операції; вперше в Україні наведено наукове обґрунтування того, що тотальна резекція є незалежним предиктором тривалої виживаності у дорослих пацієнтів із гліобластою wild-type. Тотальна резекція гліобластоми збільшує шанси пацієнта на виживаність протягом року після операції вдвічі порівняно з субтотальною та більше ніж у вісім разів порівняно з частковою; вперше виявлено статистично достовірні прогностичні фактори, які мають прямий вплив на обсяг резекції та опосередкований вплив на виживаність після операції - об'єм пухлини та показник за шкалою Карновського до операції, ад'ювантна хіміопроменева терапія та післяопераційні ускладнення.

Окремо зазначене практичне значення, яке полягає насамперед у рекомендаціях щодо важливості досягнути тотального видалення пухлини у всіх можливих випадках, при цьому зберігаючи цілісність критично важливих структур головного мозку, рекомендації використовувати технічні засоби, які допомагають досягнути максимальної резекції (5-ALA, інтраопераційна нейронавігація, інтраопераційне УЗД); необхідності приділяти увагу наданню пріоритетності пацієнтам з гліобластомами при складанні операційних планів нейрохірургічних відділень, оскільки об'єм пухлини має статистично значимий зв'язок з виживаністю пацієнтів; для досягнення хорошого функціонального результату рекомендується використання інтраопераційного нейрофізіологічного моніторингу при видаленні гліобластом, а також проведення таких втручань в центрах з досвідченими хірургічними командами; критично важливим є уникати будь-яких хірургічних ускладнень, оскільки більша частина пацієнтів в яких фіксували ускладнення не розглядалась для хіміопроменевого лікування, що в свою чергу мало непрямий вплив на загальну виживаність.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику відділення нейроонкології та функціональної нейрохірургії Обласного

клінічного центру нейрохірургії та неврології (акт впровадження від 15 вересня 2023 р.), а також в науково-методичну роботу кафедри нейрохірургії, неврології та психіатрії Ужгородського національного університету. Вважаю, що результати і висновки проведеного дослідження мають бути рекомендовані до впровадження у повсякденну практику нейрохірургічних установ МОЗ України.

Розділ 1 – огляд літератури обґрунтовує актуальність проблеми і визначає невирішені питання проблеми лікування гліобластом головного мозку. В цьому розділі автор показав добре знання проблеми, обраної для дослідження. Особливо слід зазначити, що у підсумку до розділу наведено узагальнення та аналіз огляду літератури з наведенням невирішених питань.

Розділ 2 присвячено загальній характеристиці власних спостережень автора і методам дослідження. Автор вдало, методологічно вірно виділив групи хворих і підібрав відомі класифікації для розподілу груп хворих і аналізу результатів. Методи дослідження відповідають об'єкту і дозволяють виконати поставлені задачі і досягти поставленої мети.

У 3 розділі проведено ретельний сучасний статистичний аналіз результатів хірургічного лікування гліобластом головного мозку залежно від таких факторів, як вік та стать пацієнтів, передопераційні клінічні симптоми, локалізація пухлини, загальний передопераційний об'єм пухлини, загальний післяопераційний об'єм пухлин, волюметричний аналіз обсягу резекції, функціональний стан за шкалою Karnofsky. Також проаналізовані такі фактори як ускладнення лікування, використання ад'ювантних методів, частота рецидивів і терміни їх виникнення. Розділ, як і попередній, добре ілюстровано, що дуже наглядно і переконливо підкреслює текстову частину роботи. Наочність приведених результатів забезпечена великою кількістю використаного візуального супроводження із використанням малюнків, діаграм і таблиць.

4 розділ автор присвятив дискусії і підсумку проведеного дослідження.

При цьому аргументовано доводить, що операція є вирішальною частиною лікування гліобластоми. Безпечна та максимальна хірургічна резекція, що покращує виживання та подальше функціональне відновлення, стала можливою завдяки використанню ряду інструментів, включаючи інтраопераційну магнітно-резонансну томографію (МРТ), нейронавігацію, ультразвукову діагностику та хірургію під контролем флюоресценції. Автор аргументовано показав, що пацієнти з низьким балом стану за Карновським (KPS), великою пухлиною, похилим віком або недоступною ділянкою не є хорошими кандидатами для хірургічного втручання. Автор статистично доказав, що після первинної резекції найкращою допоміжною терапією задля збільшення безрецидивного періоду є комбінація променевої терапії та хіміотерапії темозоломідом (TMZ). Автор на ґрунті проведеного аналізу показав, що сучасний стан лікування гліобластом демонструє необхідність розумного поєднання комплексного лікування з інноваційними стратегіями, спрямованими, наприклад, на придушення ангиогенезу, активацію апоптозу або інгібування різних шляхів передачі сигналу, використання яких може надати найкращі шанси на покращення прогнозу.

Висновки - їх 7, витікають із наукових досліджень Діпака Чаулагаїна і повною мірою відповідають поставленим завданням і меті. Висновки і результати проведеного дослідження доведено до широкого кола медичної громади в опублікованих автором 17 наукових працях, що відповідають вимогам Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 1220 від 23.09.2019 “Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук”.

При розгляді роботи виникли наступні зауваження і запитання:

1. Текст дисертації містить низку граматичних, орфографічних та стилістичних помилок та упущень, як англійською, так і українською мовами, що не впливає на загальну позитивну оцінку роботи.
2. Автором проведений аналіз результатів лікування первинних і вторинних гліобластом. За якими критеріями гліобластоми визначали як первинні чи

вторинні?

3. Чи проводили молекулярно-генетичний аналіз матеріалу пухлин? Якщо проводили, то чи використовували ці дані при призначенні ад'ювантної терапії?

Наведені зауваження не носять принципового характеру, не вимагають уточнення і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Дисертацію написано у відповідності до вимог ДАК України. Висновки дисертаційної роботи витікають з поставлених мети і завдань, а також загалом висвітлюють отримані результати. Зміст основних положень дисертаційної роботи і автореферату ідентичні.

Таким чином, в дисертаційній роботі Діпака Чаулагаіна отримані нові наукові результати, що в своїй сукупності вирішують важливе для сучасної нейрохірургії, конкретне завдання – визначити вплив описових характеристик пухлини (розташування, об'єм, ад'ювантна терапія та інші прогностичні фактори) на обсяг резекції та їх вплив на загальну виживаність пацієнтів з гліобластою. Дисертаційна робота Діпака Чаулагаіна є дослідженням, важливим у теоретичному і практичному відношенні, повністю відповідає профілю одноразової Вченої ради. Робота виконана на сучасному рівні, характеризується актуальністю, сучасними методичними підходами до вирішення поставлених завдань. Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі. Завдання поставлені в науковій роботі втілені у висновках. Наукові результати висновки і рекомендації обґрунтовані. Положення, які висвітлюються автором, аргументовані, пов'язані з отриманими результатами і підкріплені даними наукової літератури. Проведене автором дослідження викликає інтерес до подальшої поглибленої розробки проблеми лікування хворих гліобластомами головного мозку. Окремі незначні зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертації.

Все наведене вище дозволяє зробити висновок про те, що дисертаційна робота Діпака Чаулагаіна «Прогностичні фактори, що впливають на результати хірургічного лікування гліобластоми», відповідає вимогам Закону України від 1

липня 2014 р. № 1556-VII “Про вищу освіту”, а сам автор заслуговує  
присудження ступеня доктора філософії із галузі знань 22 Охорона здоров’я за  
спеціальністю 222 Медицина.

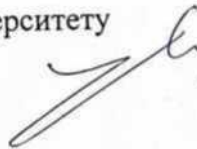
Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії

Сон Анатолій  
Сергійович

Автор цифрового підпису  
Сон Анатолій Сергійович  
Дата: 2024.10.16 12:04:54  
+03'00'

Одеського національного медичного  
доктор медичних наук, професор  
16.10.2024 р.

університету



Анатолій СОН

Власний підпис доктора медичних наук,  
професора Анатолія СОНА засвідчую:  
Вчений секретар Одеського національного

медичного університету, доктор медичних наук,  
професор



Петро АНТОНЕНКО