

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Саакян Светланы Ваговны** на диссертационную работу Коробова Егора Николаевича «Лечение «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Актуальность темы диссертации

Меланома хориоидеи – наиболее частая злокачественная внутриглазная опухоль собственно сосудистой оболочки глаза, развивающаяся из меланоцитов и характеризующаяся прогрессирующим течением процесса с чрезвычайно серьезным прогнозом в плане сохранения жизни больного, риском потери глаза как органа и зрения. К сожалению, несмотря на то, что диагностика пигментной меланомы хориоидеи, как правило, не представляет трудностей, выявление опухоли на ранних стадиях остается серьезной проблемой. Основная часть больных поступают со средними и большими опухолями, лечение которых является сложной задачей. Связано это во-первых, с тем, что чем больше толщина и диаметр основания опухоли, тем выше риск гематогенного метастазирования и гибели пациента в независимости от метода проведенного лечения. Во-вторых, трудность разрушения меланомы свыше 6мм обусловлена чисто физическими свойствами бетта-лучей, проникающая способность которых не превышает 5,5-6мм.

Существующие в офтальмоонкологии методы лечения меланомы хориоидеи разделяют на органосохраняющие и энуклеацию глаза. При больших размерах опухоли чаще всего применяют энуклеацию. «Золотым стандартом» органосохраняющего лечения МХ является брахитерапия, эра которой началась с середины 20 столетия и в настоящее время признана во всем мире. Успешные попытки проведения брахитерапии при меланомах хориоидеи высотой более 6 мм связаны с использованием офтальмоаппликаторов, содержащих гамма-лучи – это йод-125 и палладий –

103, которые наиболее распространены в США. Однако даже при применении этих источников полной гарантии тотального разрушения опухоли и исключения метастазирования не существует, а риск развития различных осложнений резко увеличивается, что приводит в результате к удалению глаза, резко ухудшает возможности протезирования и косметологической реабилитации. Проведение повторного лучевого лечения меланомы хориоидеи больших размеров, также, как и первичное, ведет не только к снижению функционального исхода лечения и увеличению постлучевых осложнений, но и в связи с высокими дозами облучения склеры резко повышает риск склеромаляции и экстрабульбарного роста. Помимо этого, нельзя забывать, что остаточные массы опухолевого детрита приводят к развитию хронического увеита, что чревато развитием симпатической офтальмии и потери парного глаза. В связи с этим в качестве альтернативы энуклеации при неполной регрессии опухоли, лучевых осложнениях после брахитерапии в последние 10-15 лет все чаще предлагается выполнение эндовитреального вмешательства, в том числе с удалением остаточной опухоли. Однако при такого рода операциях на глазах с меланомой хориоидеи существуют теоретические риски диссеминации опухолевых клеток в витреальной полости, рецидивы опухоли и повышенные риски метастазирования, что существенно ограничивает применение данного подхода в мировой практике. В связи с этим необходимо иметь четкие показания и противопоказания для выполнения эндовитреального вмешательства после ранее проведенной брахитерапии, четко разработанную технику операций с минимальными рисками для здоровья пациента и глаза, в частности. Однако на сегодняшний день в литературе таких данных нет.

Таким образом, работа Коробова Е.Н., посвященная разработке технологии лечения «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии, представляется крайне актуальной и имеет важное практическое значение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа имеет выраженную последовательность. Методологически верно определены цели и задачи исследования. Диссертация выполнена на большом количестве клинического материала (134 больных, группа эндорезекции составила 59 пациентов трудоспособного возраста) с применением современных методов исследования. Текст диссертации написан грамотно, хорошим литературным языком. Используемые таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследования и убедительно подтверждают логику формирования выводов и заключения автора. Обращает на себя внимание глубокий анализ данных с применением методов математической статистики свидетельствующих о достоверности исследования, обоснованности и аргументированности выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций.

Автореферат содержит все основные разделы работы и соответствует содержанию диссертации. Опубликованные 20 печатных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 6 – в зарубежной печати, и 5 патентов РФ на изобретения полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации достаточно полно и неоднократно представлялись на российских и зарубежных научных конференциях. На XII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017) доклад, представленный Коробовым Е.Н., занял 2-е место. На XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018) доклад, представленный автором, занял 3-е место и на XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018) – 1-е место.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа имеет несомненную научную новизну. Особенно ценно, что автором впервые разработана целостная технология эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи с определением оптимального объема операции – с удалением или без удаления опухолевого очага, оптимального инструментального обеспечения, мер профилактики и борьбы с интра- и послеоперационными осложнениями, позволяющая проводить удаление меланомы хориоидеи по «здоровым» тканям с максимальным их сохранением. Впервые предложен способ оптимального сбора материала эндорезекции опухоли, адекватного для полноценного гистологического исследования, и позволяющий получить его порционно, из необходимой для исследования зоны, с максимальным его сохранением. Автором впервые установлено, что эндовитреальная хирургия после брахитерапии достоверно снижает количество вторичных энуклеаций в поздние сроки наблюдения, без увеличения риска локального распространения меланомы хориоидеи вне зависимости от объема эндовитреальной хирургии. Впервые на основании сравнительного анализа результатов лечения доказана органосохраняющая и функциональносберегающая эффективность данного подхода в лечении «больших» меланом хориоидеи без повышения риска метастазирования опухоли. Очень важно, что впервые определены четкие показания и противопоказания к эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи, а также показания к адьювантной брахитерапии при эндорезекции меланомы хориоидеи. О новизне полученных результатов и способов эндохирургии свидетельствует наличие 4 патентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что разработанная Коробовым Е.Н. технология лечения «больших» меланом

хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии успешно применяется в лечении данной патологии с меньшим количеством вторичных энуклеаций и сохранением остроты зрения выше 0,1 у 32% пролеченных пациентов без увеличения риска локального и системного распространения опухоли, по сравнению с брахитерапией «больших» опухолей без дополнительного лечения. Эндовитреальная хирургия успешно применяется при осложнениях или недостаточной эффективности ранее проведенной брахитерапии «больших» меланом хориоидеи при условии строгого соблюдения разработанных показаний и противопоказаний к данному методу, что позволяет провести удаление опухолевого очага в пределах «здоровых» тканей с максимальным их сохранением. Проведение перед эндовитреальной хирургией осмотра склеральной поверхности в проекции основания опухоли и вортикозных вен с последующей их перевязкой, способствует своевременному выявлению экстрасклерального роста меланомы хориоидеи, а также препятствует выходу в вортикозные вены опухолевых клеток и тампонирующих витреальную полость веществ.

Практическая значимость работы также определена внедрением основных положений диссертации в клиническую деятельность головной организации и филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и других офтальмологических клиник РФ.

Теоретическая значимость работы определена включением результатов диссертации в лекционные циклы повышения квалификации врачей-офтальмологов и программу обучения интернов, ординаторов и аспирантов Научно-образовательного центра ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Работа изложена на 189-ти страницах в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы, который включает 214 источников, 25 из которых – отечественные, 189 – зарубежные. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и 18 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность своей работы. Определенный спектр проблем позволили сформулировать цель настоящего исследования: разработка технологии лечения больших меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и эндовитреальной хирургии, что реализуется посредством решения пяти задач, обеспечивающих последовательную реализацию поставленной цели. Поставленные задачи имеют определенную научную новизну и практически значимы для офтальмологов и офтальмоонкологов.

В обзоре литературы диссертант анализирует имеющиеся сведения отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. На основе наиболее значимых публикаций всесторонне проведен анализ методов лечения больших меланом хориоидеи. Особое внимание уделено лучевым и хирургическим методам лечения меланомы хориоидеи «больших» размеров - их преимуществам и недостаткам. Анализ литературных данных позволил автору определить наиболее актуальные на сегодняшний день проблемы в лечении меланомы хориоидеи больших размеров, что легло в основу диссертационного исследования, определило его цель и задачи.

Во второй главе автором дается характеристика материала и методов проводимых исследований, приведена общая структура работы. Несомненным преимуществом работы является контрольная группа пациентов, которым выполнена только брахитерапия без дополнительного лечения. И что немаловажно она стандартизирована с основной группой для получения

наиболее достоверных данных по результатам предложенного подхода лечения «больших» меланом хориоидеи.

Третья глава. Автором проводился анализ результатов ретроспективного исследования, в котором для лечения пациентов с большой меланомой хориоидеи применяли метод брахитерапии без дополнительного лечения. Объектом исследования служили 75 пациентов (75 глаз) с меланомой хориоидеи высотой более 6 мм. На основании ретроспективного исследования пациентов с большой МХ, леченых БТ с рутением-106 определен достаточно высокий уровень поздних витреальных осложнений проведенного лечения (гемофтальм-24%, отслойка сетчатки-16%), которые значительно снижают функциональные показатели и затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом. Также выявлены случаи недостаточной регрессии опухолевого очага после брахитерапии в 44%. На основании анализа результатов проведенной брахитерапии с рутением-106 у пациентов с большой МХ выявлена потребность в проведении дополнительного эндовитреального вмешательства для купирования отрицательных последствий и как следствие уменьшить количество вторичных энуклеаций и повысить функциональные результаты после ранее проведенной БТ в 48% случаев.

В четвертой главе описывается разработка технологии эндовитреального вмешательства на глазах с ранее облученной меланомой хориоидеи. Технология разработана на 59 пациентах (59 глаз) с меланомой хориоидеи высотой более 6 мм, которым первым этапом выполнена брахитерапия с рутением-106 с последующим эндовитреальным вмешательством при недостаточной эффективности брахитерапии. Из 59 пациентов - 31 (53%) после БТ проведено эндовитреальное вмешательство с эндорезекцией остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭР), а остальным 28 (47%) пациентам после БТ проведено эндовитреальное вмешательство без удаления остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭВ).

Большую практическую значимость работы представляет собой предложенная предоперационная подготовка и анестезиологическое пособие во время операции для ее успешного выполнения. Автор подробно описывает хирургическую технику эндовитреального удаления облученной меланомы хориоидеи с максимальной профилактикой интра- и послеоперационных осложнений, которая достигается за счет многих нюансов, разработанных автором. Разработанная методика по сбору и сохранению материала эндорезекции позволила проводить удаление меланомы хориоидеи в пределах тканей, непораженных опухолевыми клетками. Автором разработан подход к борьбе с интрасклеральными остаточными опухолевыми клетками путем проведения эндолазеркоагуляции по поверхности сформированной колобомы и проведения адьювантной брахитерапии. Проведенный автором анализ результатов гистологического исследования материала эндорезекции показывает, что по интраоперационной картине остаточного опухолевого очага можно с большой вероятностью определить его активность, и эти данные могут выступать в качестве показаний к проведению адьювантной БТ не дожидаясь результатов гистологического исследования.

В пятой главе представлены результаты клинических исследований, базирующиеся на анализе клинико– офтальмологических и инструментальных методах обследования. Подробно и обоснованно изложены результаты непосредственно эндовитреального вмешательства у пациентов с эндорезекцией и без удаления остаточного опухолевого очага. Было доказано, что эндорезекция меланомы хориоидеи не приводит к диссеминации опухолевых клеток в витреальной полости и имплантации их в места склеротомий. Также эндовитреальная хирургия способствует повышению функциональных результатов после ранее проведенной брахитерапии.

Для адекватной оценки эффективности и целесообразности предложенного подхода проведен сравнительный анализ результатов в стандартизированных группах у пациентов с большой меланомой хориоидеи

леченной брахитеарпией с последующим эндовитреальным вмешательством и брахитерапией без дополнительного лечения. Доказана безопасность использования разработанного подхода лечения больших МХ с низким уровнем метастазирования (3%), вторичных энуклеаций (3%) и сохранением предметного зрения у 32% пациентов.

На основе проведенного исследования автором разработаны показания и противопоказания к проведению эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи.

В главе «Заключение» обобщаются результаты диссертационной работы, проводится их сравнение с данными литературы.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Практические рекомендации четко изложены и согласуются с выводами и материалами диссертационной работы.

Вопросы и замечания

1. Отмечали Вы в процессе наблюдения за больными развитие признаков токсического увеита у больных с остаточным опухолевым детритом?
2. Применялись ли Вами какие-либо меры профилактики прободения склеры при наличии ее истончения в результате брахитерапии?
3. Проводилось ли УЗИ с доплеровским картированием для выявления сосудов в остаточной опухоли?
4. По Вашему мнению, достаточен ли 3-х летний срок наблюдения для оценки витального прогноза?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Коробова Егора Николаевича «Лечение «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии» является завершённым

научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится новое решение актуальной для офтальмоонкологии задачи – повышение эффективности лечения «больших» меланом хориоидеи путем разработки и внедрения технологии брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Коробова Егора Николаевича полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, зав.учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, д.м.н., профессор

С.В. Саакян

«18» ноября 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора С.В. Саакян «зверю»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России кандидат медицинских наук



Е.Н. Орлова

Юридический и почтовый адрес: 105062, Москва, ул.Садовая-Черногрозская 14/19
Телефон: +7(495) 625-87-73
Официальный сайт: www.igb.ru
E-mail: kanc@igb.ru