

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора

**Шишкина Михаила Михайловича**

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 проблемы и исследования**

Лечение меланомы хориоидеи представляет собой значительные трудности, особенно это касается опухолей больших размеров. Существующие на сегодняшний день методы лечения в офтальмоонкологии разделяют на органосохраняющие и органонесохоряющие (энуклеация глаза). Первые в основном используются при лечении опухолей маленьких и средних размеров. Для лечения меланомы хориоидеи больших размеров чаще всего применяют энуклеацию глаза. Статьи, посвященные органосохраняющим методам лечения «большой» меланомы хориоидеи (высота опухолевого очага более 6 мм), в литературе представлены небольшим количеством, большинство из них по использованию лучевых методов, после применения которых могут возникнуть осложнения, стойко снижающие зрение и являющиеся показанием для вторичной энуклеации. В связи с этим поиск и разработка дополнительных методов лечения после ранее проведенного облучения для борьбы с возникшими осложнениями или недостаточной его эффективностью представляется актуальным. Имеющиеся сообщения об эндовитреальной резекции меланом после лазерной термотерапии или после применения лучевой радиационной деструкции опухоли зачастую ограничены числом наблюдений и оставляют нерешенными многие вопросы. Нет четкого представления о показаниях и противопоказаниях для выполнения эндовитреального вмешательства, в каком объеме и в какие сроки после ранее проведенного облучения его нужно проводить, нет детализированного анализа ранних и поздних послеоперационных осложнений, принципов их профилактики,

отсутствует четко разработанная техника эндовитреальных операций на глазах, пораженных меланомой хориоидеи.

В связи с вышеизложенным, исследование, выполненное Коробовым Е.Н. и направленное на разработку технологии лечения «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии, представляется крайне актуальным и имеет важное практическое значение.

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

Обоснованность, достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций и заключений, изложенных в диссертации Коробовым Е.Н., подтверждаются достаточным объемом клинического материала, продуманным дизайном исследования, адекватно подобранными и примененными методами статистического анализа.

При получении и обработке первичных данных автором применены современные клинико-диагностические методы 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.

Автореферат, 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 многократно обсуждены 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**

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые разработана целостная технология эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом хориоидеи с определением оптимальных сроков выполнения эндовитреальной хирургии после брахитерапии, 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 забора материала опухоли в ходе эндорезекции, 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 анализа результатов брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургией в сравнении с брахитерапией с рутением-106 без дополнительного лечения доказана органосохраняющая и функционально сберегающая эффективность данного подхода в лечении «больших» меланом хориоидеи без повышения риска метастазирования опухоли.

Впервые определены четкие показания и противопоказания к эндовитреальной хирургии после брахитерапии «больших» меланом

хориоидеи, а также показания к адьювантной брахитерапии при эндорезекции меланомы хориоидеи.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что разработанная автором 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. 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, педагогическую деятельность головной организации и филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и других офтальмологических клиник РФ.

### **Оформление диссертационной работы и оценка её содержания**

Работа изложена на 189 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной

литературы, который содержит 214 источников, из них 25 – отечественных и 189 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и 18 таблицами.

**Во введении** автор кратко определяет актуальность своей работы. Целью настоящего исследования является 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.

**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. Несмотря на то, что автор уделил внимание лучевым и хирургическим методам лечения меланом хориоидеи «больших» размеров, им не достаточно проанализированы работы отечественных исследователей по применению транссклеральной лазерной термотерапии с последующей эндорезекцией больших меланом, хотя ссылки на эти работы есть. Обоснована необходимость разработки и внедрения технологии брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством в лечении меланом хориоидеи «больших» размеров.

В целом обзор литературы свидетельствует о профессиональной эрудиции соискателя, о знании проблемы, отражает его умение провести глубокий анализ научных данных.

**Вторая глава** традиционно посвящена «Материалам и методам исследований», используемым в работе, описана общая структура работы.

Настоящая работа представляет собой клиническое исследование по применению метода брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством при меланомах хориоидеи больших размеров. Исследование выполнено в три этапа. На первом этапе проводили ретроспективное исследование пациентов с большой меланомой хориоидеи, пролеченных только брахитерапией без дополнительного лечения. На втором этапе проводили разработку техники метода эндовитреального вмешательства на глазах с

меланомой хориоидеи после ранее проведенной брахитерапии. На третьем этапе проводили оценку результатов лечения непосредственно эндовитреального вмешательства, а также сравнительный анализ результатов лечения больших меланом хориоидеи методом брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством и брахитерапии без дополнительного лечения.

**В третьей главе** проводится анализ результатов ретроспективного исследования, полученных в отделении офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» при лечении пациентов с большой меланомой хориоидеи методом брахитерапии без дополнительного лечения для оценки качества и количества отрицательных результатов данного подхода. Объектом исследования служили 75 пациентов (75 глаз) контрольной группы с меланомой хориоидеи высотой более 6 мм, пролеченных брахитерапией с рутением-106. На основании ретроспективного исследования пациентов с большой МХ, леченых брахитерапией определен достаточно высокий уровень поздних витреальных осложнений проведенного лечения, которые значительно снижают функциональные показатели и затрудняют офтальмоскопический контроль за опухолевым очагом. На основании анализа осложнений проведенной брахитерапии у пациентов с «большой» опухолью выявлена потребность в проведении дополнительного эндовитреального вмешательства в 48% для их купирования с целью уменьшения количества вторичных энуклеаций.

**В четвертой главе** описывается разработка технологии эндовитреального вмешательства на глазах с ранее облученной меланомой хориоидеи. Технология разработана на 59 пациентах (59 глаз) основной группы с меланомой хориоидеи высотой более 6 мм, которым на первом этапе выполнена брахитерапия с рутением-106, а затем последующее эндовитреальное вмешательство при недостаточной эффективности брахитерапии. Тридцати одному пациенту (53%) основной группы после брахитерапии проведено эндовитреальное вмешательство с эндорезекцией

остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭХ+ЭР), а остальным 28 (47%) пациентам после брахитерапии проведено эндовитреальное вмешательство без удаления остаточной опухоли (подгруппа БТ+ЭХ).

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 «здоровой» хориоидеи. 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 клинической картине остаточного опухолевого очага можно с большой вероятностью определить его активность, и эти данные могут выступать в качестве показаний к проведению адьювантной БТ.

**В пятой главе** представлены результаты клинических исследований, базирующиеся на анализе клинико-инструментальных методов 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.

Для наиболее точной 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» меланом хориоидеи

с низким уровнем вторичных энуклеаций и сохранением предметного зрения у 32% пациентов.

На основе проведенного исследования автором разработаны показания и противопоказания к использованию брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством в офтальмоонкологии для лечения меланомы хориоидеи больших размеров.

В главе «**Заключение**» отражены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит анализ полученных результатов, а также их сопоставление с данными литературы.

Выводы диссертации полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам исследования.

Практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

### **Вопросы и замечания**

Вопрос: 1) Какие показания имелись для выполнения витреоретинальной хирургии после брахитерапии без выполнения эндорезекции новообразования?

Отмеченное замечание о недостаточном анализе работ посвященных возможностям транссклеральной термотерапии с последующей эндорезекцией больших меланом хориоидеи не влияет на положительное заключение по диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Коробова Егора Николаевича «Лечение «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, завершённым научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной для офтальмологии задачи – повышение эффективности лечения больших меланом хориоидеи путем разработки и внедрения технологии брахитерапии с последующим эндовитреальным вмешательством.



По своей актуальности и научно-практической значимости работа Коробова Егора Николаевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого 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 по специальности 14.01.07 – глазные болезни, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заведующий кафедрой глазных болезней ИУВ ФГБУ  
«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

М.М. Шишкин

«11» ноября 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора М.М. Шишкина заверяю  
Ученый секретарь ректората ИУВ ФГБУ «НМХЦ  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



С.А. Матвеев

Юридический и почтовый адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70  
Телефон: +7 (499) 464-03-03  
Официальный сайт: <http://www.pirogov-center.ru>  
E-mail: [info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)