

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

2019 г.



М.Ю. Герасименко

ОТЗЫВ

**ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации
Коробова Егора Николаевича «Лечение «больших» меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
(14.01.07 – Глазные болезни)**

Актуальность темы выполненной работы

Современное лечение меланомы хориоидеи направлено, прежде всего, на продление жизни пациента, вторая задача - сохранить имеющееся зрение или с косметической целью глаз. Золотым стандартом органосохранного лечения меланомы хориоидеи до настоящего времени признана брахитерапия, история которой насчитывает без малого 50 лет. Однако применение брахитерапии с бета - источниками (рутений-106) ограничено размерами опухоли и, прежде всего, ее высотой (до 5 мм). Вопрос о возможности органосохранного лечения больших меланом хориоидеи с ее высотой более 5 мм в медицинской литературе дискутируется уже много лет. Известны успешные попытки проведения брахитерапии опухолей высотой до 10 мм. офтальмоаппликаторами с гамма-источниками (йод-125, палладий-103). Но и в этих случаях остается риск неполной регрессии опухоли, сохраняется возможность ее продолженного роста. В результате - попытка повторной лучевой терапии. Однако повторное лучевое лечение таких

меланом сопровождается значительными лучевыми повреждениями окружающих «здоровых» тканей и еще большего ухудшения оставшихся зрительных функций. Исход такого лечения, как правило, - вторичная энуклеация. На этом фоне, естественно, увеличивается риск метастазирования меланомы и ухудшается витальный прогноз. В связи с этим в качестве альтернативы энуклеации при неполной регрессии опухоли после брахитерапии в последние годы начали предлагать выполнение хирургического удаления опухоли экстрасклерально или интравитреальным подходом. Смысл применения последнего заключается и в ликвидации осложнений после повторной брахитерапии, в первую очередь, гемофтальма.

Все еще остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся эндовитреальной хирургии после брахитерапии больших меланом хориоидеи: техники эндовитреальных вмешательств, современного инструментального обеспечения, в том числе выбора оптимального калибра инструментов, использования вспомогательных материалов, возможного объема хирургического удаления опухоли, мер профилактики осложнений и борьба с ними. Важнейшим вопросом, всегда сдерживавшим использование эндовитреальной хирургии при меланом хориоидеи, являются опасения усиления диссеминации опухоли, как внутри глаза, так и гематогенно. В то же время, имеются сведения, свидетельствующие об отсутствии риска метастазирования, что требует дополнительных подтверждений и доказательств.

В связи с этим, диссертационная работа Коробова Е.Н., целью которой является разработка технологии лечения больших меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии, представляется актуальной и имеет практическое значение.

Связь с планом научных исследований

Диссертация Коробова Е.Н. на тему: «Лечение больших меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии» выполнена в соответствии с планами научно-

исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Работа соответствует специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Научная и практическая ценность диссертации

Выполненные автором обоснованные клинико-функциональные исследования привели к ряду конкретных заключений:

Разработана технология эндовитреальной хирургии после брахитерапии больших меланом хориоидеи с определением оптимальных сроков выполнения операции после брахитерапии, необходимого объема операции, набора оптимального инструментального обеспечения, мер профилактики, и борьбы с интра- и послеоперационными осложнениями, что позволяет удалять опухоль в пределах здоровых зон внутренних оболочек глаза при условии их максимального сбережения. Новизна исследования защищена 4 патентами на изобретения.

Предложен способ оптимального сбора опухолевой ткани, полученной в процессе ее эндорезекции, адекватной для полноценного гистологического исследования и, позволяющий получать ее порционно, из необходимой для исследования зоны при максимальном ее сохранении.

Установлено, что эндовитреальная хирургия после брахитерапии с использованием разработанной технологии операции достоверно снижает количество вторичных энуклеаций в поздние сроки наблюдения, без увеличения риска локального распространения меланомы хориоидеи вне зависимости от объема эндовитреальной хирургии.

Сравнительный анализ эффективности брахитерапии с рутением-106 с последующей эндовитреальной хирургией и брахитерапии с рутением-106 без дополнительного лечения показал обоснованность включения эндовитреальной хирургии в качестве второго этапа лечения больших меланом хориоидеи. Впервые определены показания, сформулированы противопоказания к эндовитреальной хирургии, как второго этапа лечения после брахитерапии больших меланом хориоидеи.

Значимость полученных соискателем результатов для развития науки и практики

Диссертационная работа Коробова Е.Н. имеет прикладную и практическую направленность, представляет несомненный интерес для внедрения в практическую работу специализированных офтальмологических учреждений, а также использования в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами офтальмоонкологии.

Лечение меланом хориоидеи в два этапа: брахитерапия офтальмоаппликаторами с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургией можно использовать при больших меланом хориоидеи без увеличения риска локального и возможно системного распространения опухоли. Определены показания и противопоказания к брахитерапии больших меланом хориоидеи и последующей эндовитреальной хирургии.

Эффективность разработанной технологии эндовитреальной хирургии зависит от выполнения условий строгого соблюдения разработанных автором показаний и противопоказаний к данному методу. Именно следование рекомендациям автора по выполнению этапов технологии эндовитреальной хирургии позволит удалять облученный опухолевый очаг в пределах здоровых тканей с максимальным их сохранением, получить возможность офтальмоскопического контроля за операционной зоной в процессе дальнейшего динамического наблюдения.

Проведение осмотра склеральной поверхности в проекции основания опухоли и вортикозных вен с последующим их выключением перед эндовитреальной хирургией, позволяет своевременно выявить экстрасклеральный рост опухоли, предупредить выход опухолевых клеток в вортикозные вены.

Предложенный способ сбора материала меланомы хориоидеи во время эндорезекции создает условия для его сохранения в количестве, пригодном для патоморфологического исследования.

**Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту,
личный вклад автора**

Работа выполнена на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством доктора медицинских наук А.А. Ярового. Клиническая часть исследования выполнена на базе отделения офтальмоонкологии и радиологии под руководством д.м.н. А.А. Ярового и отделения витреоретинальной хирургии с участием заведующего отделением к.м.н. И.М. Горшкова в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Патоморфологические исследования проведены в лаборатории патологической анатомии и гистологии глаза в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России при участии заведующей лабораторией к.м.н. А.В. Шацких.

Все научные положения обоснованы достаточным количеством клинических наблюдений. Анализ полученных данных обработан с помощью методов математической статистики.

Диссертационная работа выполнена автором с использованием современных объективных методов исследования, включающих клинические, функциональные и инструментальные.

Сформулированные в диссертации выводы обоснованы результатами проведённого исследования, логично вытекают из поставленных цели и задач. Автор самостоятельно выполнял большинство клинико-функциональных обследований, принимал участие в их интерпретации, участвовал в операциях. Анализ полученных результатов, статистическая обработка материала проведены автором лично.

Сформулированные в диссертации выводы обоснованы результатами проведённого исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

1. Разработанную автором методику операции можно применять в специализированных медицинских учреждениях для лечения только предварительно облученных больших меланом хориоидеи при отсутствии терапевтического эффекта (уменьшение исходных показателей толщины опухоли менее, чем на половину) или возникших после брахитерапии осложнений (гемофтальм, отслойка сетчатки). Удаление остаточного опухолевого очага без признаков активности можно проводить через 1,5-2 года после проведенной брахитерапии.
2. Консервативное лечение постлучевого гемофтальма после брахитерапии следует ограничивать 2-3 месяцами, после чего показано эндовитреальное вмешательство.
3. До начала этапа эндовитреального подхода необходим осмотр склеры и вортикозных вен в проекции основания опухоли для выявления экстрасклерального роста меланомы. При выявлении последнего показана энуклеация.
4. С целью снижения количества послеоперационных осложнений эндовитреальную операцию необходимо проводить без факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ.
5. Установка портов в проекции основания опухоли должна быть исключена. Эндовитреальное вмешательство остаточных после брахитерапии меланом следует проводить с использованием 25 G трехпортовой технологии и дополнительного эндоосветителя высокой интенсивности, установленного в проводник 29 G.
6. Проводить удаление опухолевого очага рекомендуется в среде ПФОС в пределах здоровой хориоидеи и сетчатки с максимальным их сохранением.
7. Поскольку удаление любой опухоли предусматривает обязательное патоморфологическое исследование, после эндовитреального удаления меланомы хориоидеи обязателен сбор полученного материала фракционно с

быстрой отправкой его в патоморфологическую лабораторию без разгерметизации кассеты витреоретинального комбайна и остановки операции, используя разработанный автором способ получения материала.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017), на XII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2017) (2-е место за стендовый доклад), на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2017), на IV Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017), на XVI Научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Санкт-Петербург, 2018), на 53-th OOG Spring Meeting and EuRTV Meeting (Италия, Сиена, 2018), на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018) (3-е место за стендовый доклад), на XXII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2018) (1-е место за лучший постер), на 55-th OOG Spring Meeting (Великобритания, Лондон, 2019), на XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2019), на еженедельных научно-клинических конференциях ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2018, 2019).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 7 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 6 – в зарубежной печати. Имеются 5 патентов РФ на изобретение.

Вопросы к диссертанту

В процессе рецензирования работы возникли вопросы к автору.

1. Оценивая брахитерапию, как самостоятельный метод лечения больших меланом хориоидеи, Вы включили в контрольную группу больных (31 человек), имеющих 12 месячный постлучевой период. Это притом, что лучевая реакция после БТ в опухоли и окружающих здоровых тканях длится 2-2,5 года. Чем Вы руководствовались, анализируя эффективность БТ через такой короткий период?

2. Еще в 80-х гг. прошедшего столетия было показано, что ретробульбарная анестезия приводит к кратковременному повышению ВГД, что в свою очередь вызывает компрессию меланомы и выход опухолевых клеток в новообразованные опухолевые сосуды и далее в сосудистую сеть хозяина. Именно поэтому в офтальмоонкологии исключили ретробульбарное введение анестетиков при всех операциях на глазах с хориоидальной меланомой. Как Вы объясните свои рекомендации по анестезии при выполнении эндовитреальной хирургии для удаления большой меланомы?

3. При выявлении во время операции признаков активности меланомы: продолженный рост опухоли после облучения, границы опухолевого очага выходят за пределы зоны постлучевой хориоретинопатии, обильная васкуляризация МХ Вы рекомендуете дополнительную брахитерапию. А хирург, увидев эти признаки, должен на этом закончить операцию? Опухоль большая, эффекта не было. Может быть, в интересах больного сразу перейти к энуклеации?

4. Из 59 больных, которым Вы проводили эндовитреальное удаление облученной меланомы, 31 человек имели сроки наблюдения 1 год и только 28 более 3-х лет. Сколько пациентов после комбинированного лечения (брахитерапия+эндовитреальное удаление меланомы) имели срок наблюдения 5 лет? Любому специалисту, работающему в области онкологии и офтальмоонкологии в том числе, известно, что срок, позволяющий

установить частоту метастазирования, близкую к истине, определяют все же 5 годами.

5. На стр. 54 диссертации (4.2. Стандартизация пациентов в группах) Вы пишете «....., срокам наблюдения пациентов и параметрам БТ (склеральная поглощенная доза облучения), являющаяся по данным многочисленных авторов (4,84,159,168) наиболее существенными прогностическими факторами в течении данной патологии». Во-первых, **склеральная** доза никогда не считалась прогностическим фактором эффективности лечения. Ее учитывают, во избежание осложнения в виде лучевой склеромалии. Во-вторых, под № 4 в списке литературы указано Руководство по офтальмоонкологии 2002, где на стр. 287 описано лучевое лечение меланом хориоидеи и ни слова не сказано о лучевых дозах (апикальная и склеральная).

В ходе обсуждения диссертантом были даны исчерпывающие ответы. После дискуссии остается положительная оценка работы.

Заключение

Диссертация Коробова Егора Николаевича «Лечение больших меланом хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и последующей эндовитреальной хирургии» является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения больших меланом хориоидеи путем разработки и внедрения комбинированного лечения (брахитерапия с последующим эндовитреальным вмешательством по предложенной автором новой технологии), имеющее существенное значения для офтальмологии.

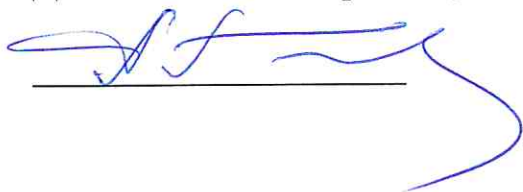
По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Коробова Е.Н. соответствует критериям п. 9, установленным «Положением о присуждения учёных степеней», утверждённым постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842. (в

ред. от 28.08.2017 г., №1024.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Коробов Е.Н. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Коробова Е.Н. обсуждён и утверждён на научной конференции кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 24 от «16» октября 2019 г.).

Бровкина Алевтина Федоровна
доктор медицинских наук (14.01.07),
профессор кафедры офтальмологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
профессор, академик РАН

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Бровкиной А.Ф. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



 Савченко Л.М.

123993, г. Москва, ул. Барикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmaro@rmaro.ru