

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

начальника отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН

**Саакян Светланы Ваговны**

на диссертационную работу Котовой Елены Сергеевны «Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность избранной темы**

Ретинобластома является наиболее частой внутриглазной злокачественной опухолью, поражающей оптическую часть сетчатки и отличающуюся чрезвычайно агрессивным характером роста. До середины 20-го века единственным методом лечения ретинобластомы являлась энуклеация. Брахитерапия – метод контактного облучения опухоли, который был впервые предложен Stallard H., а затем R.Ellsworth для лечения ретинобластомы с помощью радиоактивных пластинок с кобальтом. Однако в связи с серьезными осложнениями, обусловленными гамма-излучением, метод не нашел широкого применения. В середине 60-х годов P. Lommatzsh предложена бетта-аппликационная терапия внутриглазных опухолей с изотопами рутения при меланоме хориоидеи. Особенность поглощения бета-излучения в биологической ткани позволяет создавать высокую терапевтическую дозу излучения в опухоли при минимальном негативном воздействии на окружающие ткани. В России применяются аппликаторы с изотопами стронция и рутения. Стронциевые офтальмоаппликаторы для облучения ретинобластомы, разработанные в МНИИ ГБ им. Гельмгольца совместно с ФЭИ им. Лейпуновского (Обнинск), впервые были использованы

Г.Д. Зарубеем и А.Ф. Бровкиной в 1975 году и с тех пор активно начали внедряться в практику лечения РБ и на долгие годы брахитерапия стала единственным методом органосохранного лечения.

Диссертационная работа Котовой Е.С. посвящена оптимизации органосохраняющей технологии брахитерапии (БТ) интраокулярной ретинобластомы (РБ), которая занимает важное место в комбинированном лечении этой агрессивной опухоли.

Несмотря на большой опыт применения БТ в лечении пациентов с РБ, остаются дискуссионными вопросы оптимальных параметров доз облучения с изотопами Ru-106 и Sr-90, безопасности повторного применения БТ, облучения с нескольких полей. Кроме того, остается нерешенным вопрос некорректного положения офтальмоаппликатора (ОА) ввиду особенностей интраокулярной РБ – малых размеров опухолевого очага, отсутствия пигментации и зачастую расположения в заднем полюсе глаза.

Все вышеизложенное определяет актуальность диссертационной работы Котовой Е.С.

Актуальность и значимость проведенных исследований подтверждается также достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

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

Работа построена логично. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала (146 глаз) с применением современных методов офтальмологического и онкологического обследований пациентов. Глубокий анализ данных с использованием методов математической статистики подтверждают достоверность исследования, выносимых на защиту

положений, выводов и практических рекомендаций. Полученные результаты имеют несомненное научное и практическое значение.

Автореферат, а также опубликованные 17 печатных работ, 13 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 патента РФ на изобретения и 1 патент РФ на полезную модель, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации неоднократно представлялись на ведущих научных отечественных и зарубежных офтальмологических и онкологических конференциях.

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

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

1. Впервые оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ, в том числе разработан хирургический инструментарий для сокращения времени оперативного вмешательства, предложена новая модель ОА для конформного облучения опухолей периферической локализации и коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера.

2. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показана возможность и безопасность облучения с нескольких полей, одновременного использования нескольких ОА.

3. Впервые обоснованы эффективные и безопасные дозы для БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА.

4. Определены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, склеральная доза облучения и размер используемого ОА.

5. Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения БТ после СИАХТ.

6. Впервые проведен сравнительный анализ результатов БТ с рутениевыми и стронциевыми ОА, на основании которого сделан вывод о высокой эффективности обоих изотопов при статистически достоверно меньшем числе осложнений при проведении БТ со Sr-90.

7. Впервые проведен сравнительный анализ результатов многопольной и однопольной БТ, в результате которого выявлены высокие показатели локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений в сравнении с однопольной БТ.

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

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что оптимизирована органосохраняющая технология БТ интраокулярной РБ и разработан инструментарий, позволяющий с высокой точностью локализовать ОА при отсутствии возможности определить тень на поверхности склеры ввиду наличия беспигментного новообразования, что достоверно позволяет снизить риск некорректного положения ОА и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения. Подтверждено, что используемые разные варианты БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, имеют высокую эффективность. Определены эффективные и безопасные дозы для БТ с изотопами Ru-106 и Sr-90, установлен оптимальный срок для проведения БТ после СИАХТ. Определены ведущие факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений, что позволяет минимизировать их число при последующем применении метода БТ. Известно, что при использовании стронциевых аппликаторов частота развивающихся осложнений меньше, чем при использовании рутениевых и это обусловлено меньшими размерами

опухоли. Автор подтвердил, что показатели эффективности стронциевых и рутениевых ОА, одинаково высоки.

Практическая значимость диссертации также определена внедрением основных положений в повседневную клиническую практику и педагогическую деятельность головной организации и филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.

### **Оформление диссертации и оценка ее содержания**

Диссертация построена в классическом стиле, изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками и 22 таблицами. Список использованной литературы содержит 164 источника, из них 44 – отечественных и 120 – зарубежных.

**Во введении** автор лаконично обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Здесь же сообщается об апробации основных положений диссертации, ее структуре и объеме, публикациях и положениях, выносимых на защиту.

**Обзор литературы** содержит анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященный истории развития органосохраняющего лечения РБ, современным методам комбинированного лечения, роли метода БТ. Автор рассматривает достигнутые успехи данного метода и показывает недостатки в его применении, что обосновывает актуальность и новизну работы, озвученные ранее.

**Вторая глава** диссертации посвящена характеристике материалов и методов проводимых исследований, представлена общая структура работы. Исследование проведено на большом количестве клинического материала

(146 глаз 136 пациентов с РБ). Работа носила ретроспективно-проспективный характер. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от используемой технологии БТ: контрольная группа пациентов, пролеченная по стандартной методике, составила 30 глаз – 30 опухолевых очагов; основная группа, пролеченная по оптимизированной методике, составила 116 глаз – 176 опухолевых очагов. Для проведения сравнительного анализа из основной группы были сформированы две статистически однородные подгруппы пациентов, пролеченные с использованием рутениевых и стронциевых ОА, а также с однополюсным и многополюсным применением метода БТ.

**В третьей главе** анализируется контрольная группа пациентов с РБ, пролеченная по стандартной технологии БТ. В результате проведенного анализа было показано, что при медиане срока наблюдения 64 месяца полный локальный контроль над опухолью удалось достичь в 27% случаев, неполный локальный контроль в 53%, что было достоверно обусловлено некорректным положением ОА ( $p < 0,0001$ ), продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 20% и был достоверно обусловлен низкими апикальными дозами для Ru-106, составляющими  $< 58$  Гр ( $p < 0,0001$ ). Радиоиндуцированные осложнения были зарегистрированы в 40% случаев, органосохраняющая эффективность проведенного лечения составила 83%. Выявленные в ходе анализа проблемы обуславливают необходимость оптимизации методики БТ интраокулярной РБ.

**В четвертой главе** описывается разработка хирургического этапа оптимизированной технологии, включающая способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна, устройство с фиксатором и разметчиком для определения проекции новообразования глазного дна на склеру и последующего размещения ОА, новую модель ОА со смещенной от центра матрицей с радиоактивным веществом, а также коллимирующее устройство для формирования дозного поля заданной формы и размера при БТ внутриглазных опухолей.

Далее описывается ведение пациентов после проведения БТ, особенности послеоперационного периода. Особое внимание уделено разработанным вариантам проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, включающие облучение с нескольких полей, одновременное и последовательное подшивание ОА, одномоментное облучение нескольких крупных очагов и множественных очагов малого размера, облучение преретинально расположенного опухолевого очага.

**Пятая глава** посвящена оценке результатов БТ по оптимизированной технологии, включающей уровень локального контроля над опухолью, выявление радиоиндуцированных осложнений и их исходов, а также оценке функциональных результатов проведенного лечения и расчету оптимальных параметров облучения.

Так было показано, что полный локальный контроль над опухолью удалось достичь в 85%, неполный локальный контроль в 11%, продолженный рост был зарегистрирован в 3%, рецидив опухоли – в 1% случаев. Органосохраняющая эффективность проведенного лечения составила 91%, при этом единственные глаза были сохранены в 93% случаев. Постлучевые осложнения были зарегистрированы в 34% случаев.

Дополнительно автором проводился многофакторный анализ рисков развития постлучевых осложнений, в результате было показано, что при БТ интраокулярной РБ с Ru-106 статистически достоверно значимыми являются высота более 2,5 мм и протяженность опухолевого очага более 7,3 мм, центральная локализация, склеральная доза облучения более 626 Гр, размер используемого ОА и сроки проведения лечения после СИАХТ, составляющие  $\leq 3$  месяцам.

На основании полученных результатов с помощью ROC-анализа были рассчитаны оптимальные параметры БТ интраокулярной РБ, которые составили для рутениевых ОА 85 Гр на вершину опухоли и 323 Гр на склеру, для стронциевых ОА - 158 Гр на вершину и 662 Гр на склеру.

Кроме того, в данной главе проводится сравнительный анализ БТ интраокулярной РБ с изотопами Ru-106 и Sr-90, что имеет несомненный научно-практический интерес. В результате проведенного анализа было показано, что применение стронциевых ОА в отличие от рутениевых позволяет достоверно минимизировать риск развития постлучевых осложнений при одинаково высоких показателях эффективности проводимого лечения обоими изотопами.

Последний раздел главы посвящен анализу многопольной БТ у детей с мультифокальной формой РБ. В результате проведенного сравнительного анализа многопольной и однопольной БТ было показано, что уровень локального контроля над опухолью является сопоставимым при закономерно большем числе постлучевых осложнений в случае многопольного облучения, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения.

**В шестой главе** автор проводит сравнительный анализ БТ по стандартной и оптимизированной технологии. Оптимизированная технология БТ интраокулярной РБ позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА, разработанного хирургического этапа и рассчитанных оптимальных параметров облучения, сократить сроки регрессии опухоли, снизить долю радиоиндуцированных осложнений и повысить показатель сохранности глаз в сравнении со стандартной технологией.

**В заключении** полученные результаты диссертационной работы логично обобщаются, приводится их сравнение и сопоставление с данными литературы.

**Выводы** диссертации соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

**Практические рекомендации** четко изложены и согласуются с выводами и материалами диссертационной работы. Однако, учитывая небольшое количество пациентов, которым проводили одновременное



подшивание двух офтальмоаппликаторов, не позволяет рекомендовать этот метод к внедрению в практическое здравоохранение.

### **Замечания**

1. Предложенные автором варианты подшивания офтальмоаппликаторов известны, в том числе и при мультифокальных формах.
2. Факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ рутенивыми аппликаторами известны. Заслуга автора заключается в определении их частоты.

### **Вопросы**

1. Уточните у скольких детей проведено одномоментное подшивание 2-х аппликаторов. Насколько удлиняется время операции и наркоза? Каковы отдаленные результаты наблюдений за ними (состояние глаза, функциональные результаты)?

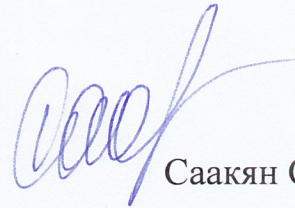
### **Заключение**

Диссертационная работа Котовой Елены Сергеевны на тему «Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы» является завершённым научно-квалификационным трудом, выполненном на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной для офтальмоонкологии задачи – оптимизации технологии брахитерапии интраокулярной ретинобластомы.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов работа Котовой Елены Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением

Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Начальник отдела офтальмоонкологии  
и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»  
Минздрава России, заведующий учебной частью  
кафедры глазных болезней ФДПО ФГБОУ ВПО  
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

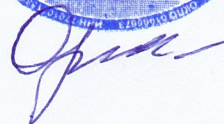


Саакян С.В.

«16» ноября 2022г.

Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Саакян С.В.  
заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ  
кандидат медицинских наук

Орлова Е.Н.

Фактический (почтовый) адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская  
14/19

Телефон: +7 (495) 625-87-73

Сайт в интернете: <https://igb.ru/>

E-mail: [kanc@igb.ru](mailto:kanc@igb.ru)