

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР»
Минздрава России, доктора медицинских наук

Измайлова Тимура Раисовича

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 (РБ) - злокачественная опухоль сетчатки, удельный вес которой среди всех педиатрических злокачественных новообразований составляет 3%, а среди злокачественных опухолей глаза у детей - до 95%.

Современной парадигмой лечения пациентов с РБ в развитых странах является проведение комбинированного органосохраняющего лечения, которое заключается в хеморедукции опухоли на первом этапе лечения за счет применения системной и/или локальной химиотерапии (ХТ) с последующим проведением консолидации опухоли при помощи локальных методов лечения – транспупиллярной термотерапии (ТТТ), криодеструкции (КД), брахитерапии (БТ).

В настоящее время одно из ключевых мест в системе комбинированного органосохраняющего лечения РБ занимает БТ. Несмотря на ее широкое использование в лечении данной патологии, при анализе литературы на эту тему офтальмологи сталкиваются с тем, что существует значительный разброс данных, касающихся эффективности метода и оптимальных параметров доз облучения. Кроме того, существуют технические сложности в точной локализации офтальмоаппликатора (ОА), особенно при малых размерах опухолевого очага и расположении в заднем

полюсе глаза. Важную проблему представляет мультифокальная форма РБ как вариант наиболее тяжелого течения заболевания, характеризующаяся наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, возможностью метакронного поражения парного глаза. До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы безопасности повторного применения БТ, облучения с нескольких полей, не разработаны подходы для лечения данной категории пациентов.

Таким образом, цель настоящей работы – повышение эффективности органосохраняющего лечения интраокулярной РБ методом БТ обладает очевидной актуальностью и новизной.

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

Методологически верно определены цель и задачи исследования. Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала. Глубокий анализ данных, использование методов статистической обработки результатов подтверждают достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеют несомненное научное и практическое значение.

По теме диссертации автором опубликовано 17 печатных работ, 13 из которых – в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получено 3 патента РФ на изобретения и 1 патент РФ на полезную модель. Материалы диссертации достаточно полно и неоднократно представлялись на ряде отечественных научных офтальмологических и онкологических конференциях, а также зарубежных офтальмоонкологических конгрессах.

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

Работа имеет несомненную научную новизну. Автором впервые оптимизирована органосохраняющая технология БТ.

Впервые 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.

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

Впервые обоснованы оптимальные сроки для проведения БТ после СИАХТ.

Впервые 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.

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.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов многопольной и однопольной БТ, в результате которого показаны 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. Предложены варианты проведения БТ, в том числе для лечения пациентов с мультифокальной формой РБ, показавшие достоверно 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. Доказано преимущество стронциевых ОА перед рутениевыми, заключающееся в развитии меньшего числа интраокулярных осложнений при одинаково высоких показателях эффективности. Показаны высокий уровень локального контроля и органосохраняющей эффективности многопольной БТ в лечении мультифокальной формы РБ в сравнении с однопольной БТ при закономерно большем числе постлучевых осложнений.

Более того, 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 57 рисунками и 22 таблицами. Список

использованной литературы содержит 162 источника, из них 42 – отечественных и 120 – зарубежных.

Во введении автор определяет актуальность своей работы, ставит четкую цель и предлагает для её реализации пять ёмких задач, обеспечивающих последовательное достижение поставленной цели. В данном разделе также представлена научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы диссертант анализирует имеющиеся сведения отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Изложены исторические аспекты развития системы лечения РБ. Показана роль локальных методов терапии интраокулярной РБ в системе многоэтапного лечения и в этом контексте изучены аспекты БТ. Автор рассматривает достигнутые успехи этого метода и показывает пробелы в его применении. Таким образом, полностью обоснованы актуальность и новизна работы, озвученные ранее.

Во второй главе автором дается характеристика материала и методов проводимых исследований. Важной ценностью работы, подчеркивающей ее трудоемкость, является количество детей, которые были включены в исследование - 136. Учитывая то, что в России ежегодно заболевает этим недугом около 100 детей, наличие этого факта позволяет оценить результаты исследования особенно глубоко. Работа носила ретроспективно-проспективный характер. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от используемой методики БТ: контрольная группа пациентов (КГ) была пролечена по стандартной технологии, основная группа (ОГ) – по оптимизированной органосохраняющей технологии. Достоверность результатов автор оценивала с применением современных статистических критериев и методов, с использованием соответствующих компьютерных программ.

В третьей главе автором анализируется контрольная группа пациентов с РБ, пролеченных по стандартной общепринятой методике БТ с Ru-106+Rh-

106 и Sr-90+Y-90 при медиане срока наблюдения 64 месяца. Автор показывает, полный локальный контроль над опухолью был достигнут 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 ($p < 0,0001$).

Радиониндуцированные осложнения были зарегистрированы в 40% случаев, органосохраняющая эффективность проведенного лечения составила 83%. Таким образом, никаких сомнений в необходимости оптимизации методики БТ интраокулярной РБ не возникает.

В четвертой главе диссертант первым этапом описывает разработанную хирургическую технику БТ и новый инструментарий для её проведения. В целом оптимизация методики включает в себя: новый способ определения положения ОА при БТ новообразований глазного дна, использование нового устройства 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 автор описывает разработанные им варианты 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. Кроме того, уделено внимание ведению пациентов после проведения БТ, особенностям послеоперационного периода.

Пятая глава является самой объемной по содержанию и основана на определении уровня локального контроля над опухолью, вариантов и количества радиониндуцированных осложнений, а также проведении

многофакторного анализа рисков их развития, оценке органосохраняющей эффективности и функциональных результатов лечения, расчету оптимальных параметров облучения.

Автор показала, 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. В результате проведенного многофакторного анализа были выявлены факторы риска развития интраокулярных осложнений при БТ интраокулярной РБ с Ru-106, среди которых статистически достоверно значимыми стали 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 ≤ 3 месяцам.

После проведенного лечения отсутствие зрительных функций было отмечено в 1% случаев, низкие зрительные функции (острота зрения менее 0,05) в 13%, а количество детей с остротой зрения от 0,1 до 1,0 составило 25%.

На основании полученных результатов 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.

Дополнительно в данной главе автор проводит сравнительный анализ БТ интраокулярной РБ с изотопами Ru-106 и Sr-90, по результатам которого 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, составляющих 100% и 97% соответственно.

Отдельный раздел главы посвящен анализу многопольной БТ у детей с мультифокальной формой РБ, поскольку данный подход многие годы оставался в среде офтальмоонкологов дискуссионным. Автором было показано, что, несмотря на несколько большее количество постлучевых осложнений, данный способ лучевой терапии позволяет достичь локального контроля над опухолью в той же мере, что и однопольная БТ, не оказывая влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения, но являясь порой единственным способом сохранения глаза.

В шестой главе автором было показано, что оптимизированная технология БТ позволяет достоверно повысить локальный контроль над опухолью до 100%, в том числе за счет ликвидации фактора некорректного положения ОА, разработанного хирургического этапа и рассчитанных оптимальных параметров облучения, в то время как при использовании стандартной технологии уровень локального контроля над опухолью составил лишь 80%. При использовании оптимизированной технологии удалось сократить сроки регрессии опухоли до 4,3 месяцев, снизить долю радиоиндуцированных осложнений до 17% и повысить показатель сохранности глаз до 97%, в сравнении со стандартной технологией, где срок регрессии опухоли составил 6,6 месяцев, доля радиоиндуцированных осложнений – 40% и показатель сохранности глаз – 83%. Окончанием главы являются разработанные автором показания и противопоказания к проведению БТ интраокулярной РБ.

В заключении отражены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит анализ полученных результатов, а также их сопоставление с данными литературы.

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

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею.

Заключение

Диссертационная работа Котовой Елены Сергеевны на тему «Оптимизированная органосохраняющая технология брахитерапии интраокулярной ретинобластомы» является завершённым научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной для офтальмоонкологии задачи – разработана и внедрена в клиническую практику технология оптимизированной брахитерапии ретинобластомы.

По своей актуальности и научно-практической значимости работа Котовой Елены Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения 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.

Главный научный сотрудник лаборатории
лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
доктор медицинских наук

25 октября 2014 г.

Подпись д.м.н. Измайлова Т.Р. заверяю:

Измайлов Тимур Раисович

Заместитель директора по научной
работе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Васильевич



Нуднов Николай

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России), 1197, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, тел. +7 (499) 120-65-10, официальный сайт: <https://www.rncrr.ru/>, e-mail: mailbox@rncrr.ru