

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Громакиной Елены Владимировны
на диссертационную работу Володина Дениса Павловича
«Оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной
ретинобластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.5. – офтальмология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Володина Д.П. посвящена важнейшей медико-социальной проблеме офтальмологии и офтальмоонкологии – лечению ретинобластомы (РБ), наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухоли у пациентов детского возраста. Высокая медико-социальная значимость РБ обусловлена также тем, что она поражает детей в возрасте до 5 лет и особенно тяжело протекает у детей первого года жизни.

Современная стратегия лечения РБ подразумевает проведение системной и/или химиотерапии на первом этапе с последующим локальным разрушением остаточной опухоли с применением локальных офтальмологических методов – брахитерапии, криодеструкции и транспупиллярной лазерной термотерапии (ТТТ), которые позволяют консолидировать опухоль после ее предварительной хеморедукции.

Несмотря на то, что в рутинном варианте метод ТТТ применяется с 1996 года, на сегодняшний день отсутствует четкое понимание о целостной технологии лазерной термотерапии ретинобластомы. Имеющаяся в научной литературе разрозненность данных об используемых энергетических параметрах, способах доставки лазерного излучения, сроках проведения лазерной термотерапии РБ, а также отсутствие достоверно установленных факторов эффективности подчеркивают нерешенный характер исследуемой проблемы, а отсутствие детального описания особенностей применения термотерапии в различных ситуациях с учетом полиморфизма клинических проявлений РБ не позволяет адекватно оценить эффективность и безопасность метода ТТТ при данной патологии.

Особую значимость имеет вопрос лечения РБ преэкваториальной локализации, который также не решен. Криодеструкция, используемая в качестве основного подхода для лечения опухолевых очагов данной локализации, представляет собой весьма травматичный, инвазивный и агрессивный метод локального разрушения опухоли с большой площадью перифокального повреждения здоровых тканей, что имеет особенное значение при мультифокальном характере поражения – наиболее тяжелой форме РБ. Учитывая анатомические особенности глаза и трудноступность опухолевых очагов периферической локализации для лазерного воздействия, оптимизация технологии в аспекте разработки новых подходов лазерной термотерапии безусловно является актуальной задачей.

Таким образом, цель настоящей диссертационной работы, представленная автором – повысить эффективность лечения интраокулярной РБ на основе разработки оптимизированной технологии лазерной термотерапии – обладает несомненной актуальностью и является значимым вопросом современной офтальмоонкологии, как в научном, так и в практическом отношении.

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

Сформулированные в диссертационной работе цель и задачи методологически верны и соответствуют актуальности исследуемой проблемы. Работа носит проспективно-ретроспективный характер и построена на большой выборке клинического материала. Глубокий и всесторонний анализ материала клинических исследований, длительный период наблюдения, детальный анализ полученных результатов с грамотным применением адекватных методов статистической обработки позволили автору сформулировать ряд научных положений, выводов, практических рекомендаций, имеющих высокую степень обоснованности и характеризующихся научно-практической значимостью для современной офтальмологии и детской офтальмоонкологии. Достоверность

полученных результатов исследования подтверждена достаточным объемом материала, применением современных методов диагностики и лечения, длительным сроком наблюдения и использованием обоснованных подходов к статистической обработке результатов.

Автореферат, а также опубликованные 18 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых журналах, полученные 3 патента РФ на изобретение и оформленная одна заявка на патент на изобретение полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации неоднократно представлялись на отечественных и зарубежных конференциях как офтальмологического, так и офтальмоонкологического профиля.

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

Научная новизна исследования не подлежит сомнению.

Впервые разработана целостная оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы с учетом оптимизированной техники выполнения лазерного вмешательства, энергетических параметров, режимов лазерной термотерапии, а также оптимальных сроков ее повторного применения.

Впервые предложен дифференцированный подход к подбору начальной плотности мощности лазерного излучения при термотерапии ретинобластомы на основе объективной оценки степени пигментации глазного дна при помощи цифрового колориметрического анализа.

Впервые предложен и обоснован дифференцированный подход к выбору режима лазерной термотерапии у детей с ретинобластомой, включающий применение как сканирующего, так и аппликационного режимов.

Автором впервые, на основании проведенных исследований убедительно продемонстрирована эффективность и локальная безопасность применения

лазерной термотерапии в лечении опухолевых очагов периферической локализации. Впервые описаны методика, оптимальные энергетические параметры и разработано инструментальное обеспечение для проведения транссклеральной термотерапии интраокулярной ретинобластомы.

Впервые определены достоверные факторы, влияющие на эффективность лазерной термотерапии ретинобластомы, среди которых статистически наиболее значимыми стали высота и протяженность опухолевого очага, его локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

Впервые на основе ROC-анализа количества факторов эффективности термотерапии разработан лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору оптимального метода локального лечения ретинобластомы в зависимости от количества факторов эффективности термотерапии и локализации опухолевых очагов.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении малых опухолевых очагов периферической локализации, на основании которого сделан вывод о статистически более высокой эффективности лазерной термотерапии при достоверно меньшем количестве осложнений и сопоставимом уровне сохраненных глаз.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что автором разработана оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы, включающая предложенный способ подбора начальной плотности мощности лазерного излучения в зависимости от степени пигментации глазного дна, что позволяет проводить индивидуальный подбор энергетических параметров и, следовательно, повысить эффективность проводимого лечения.

Предложен способ определения дифференцированных показаний к

выбору режима лазерной термотерапии, который позволяет повысить эффективность проводимого лечения ретинобластомы и уменьшить риск развития осложнений.

Предложен способ поэтапного лазерного лечения резистентных форм ретинобластомы, позволяющий добиться регрессии опухолевых очагов, в том числе при локализации в функционально-значимых зонах глазного дна.

Предложены варианты проведения лазерной термотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой периферической локализации, показавшие достоверно высокую эффективность и позволившие увеличить количество пролеченных очагов.

Доказано преимущество лазерной термотерапии в сравнении с криодеструкцией при лечении очагов ретинобластомы периферической локализации, заключающееся в развитии достоверно меньшего числа интраокулярных осложнений при более высоком показателе эффективности, что стало возможным благодаря разработанным автором варианту проведения транспупиллярной термотерапии со склерокомпрессией, а также способу и устройству для проведения транссклеральной термотерапии.

Определены ведущие факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы, что позволяет спрогнозировать эффективность метода при последующем его применении.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом позволяет выбрать наиболее оптимальный метод локального лечения ретинобластомы с учетом комплексной оценки факторов эффективности термотерапии, а также локализации опухолевых очагов.

Практическая значимость диссертации также определена внедрением основных положений диссертации в клиническую, педагогическую деятельность Головной организации, института непрерывного профессионального образования, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Материалы диссертации могут быть рекомендованы для дальнейшего

внедрения в практику работы офтальмологических учреждений, а также использованы в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами лечения ретинобластомы.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на 152 страницах машинописного 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. Список использованной литературы содержит 171 источник, из них – 39 отечественных и 132 зарубежных. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 13 таблицами.

Во **введении** автор аргументированно обосновывает актуальность выбранной темы, уделяет акцентированное внимание нерешенным вопросам локального лечения ретинобластомы и современной роли метода лазерной термотерапии, на основании чего диссертант формулирует цель и предлагает для ее реализации пять соответствующих задач, обеспечивающих последовательное достижение поставленной цели.

Обзор литературы написан в аналитическом стиле. Автор дает краткую характеристику РБ, проводит исторический очерк эволюции подходов к лечению от органосохраняющих методов до формирования современной парадигмы многокомпонентного лечения. Используя сведения отечественных и зарубежных авторов, диссертант четко и аргументированно описывает роль дистанционной лучевой терапии, системной и локальной химиотерапии, а также локальных офтальмологических методов в современной системе органосохраняющего лечения интраокулярной РБ. Автор приводит литературные данные об эффективности различных подходов, а также описывает осложнения, преимущества и недостатки различных методов, на основании чего складывается четкое представление об изучаемой проблеме.

Ввиду вышесказанного, актуальность и научная новизна работы являются обоснованными и не вызывают ни малейших сомнений.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материала и методов исследования. Автором дается подробная характеристика материала клинических исследований, оборудования и инструментария, а также методов статистической обработки. Особенностью данной работы, безусловно подчеркивающей ее высокую значимость, является большой объем исследования (305 пациентов). При этом, по предложенной автором технологии был пролечен 201 пациент (251 глаз, 1487 опухолевых очагов). Подобный объем выборки не только подчеркивает высокую медико-социальную значимость изучаемой проблемы, но также позволяет автору впоследствии провести детальный и глубокий анализ полученных результатов.

В **третьей главе** автором проводится ретроспективный анализ результатов лазерной термотерапии РБ по стандартной методике, который позволил сделать вывод о том, что ее использование не только сопровождается низкими показателями локального контроля над опухолью (73%) с частотой продолженного роста или рецидива опухоли на рубце в 27% случаев, но также сопровождается развитием осложнений в 15 % случаев и позволяет сохранить лишь 85% глаз.

С использованием метода Каплана-Мейера автор убедительно доказал, что снижение уровня локального контроля в контрольной группе было статистически достоверно связано со слабой степенью пигментации глазного дна и имело тенденцию к статистической достоверности при периферической локализации опухоли, а также при локализации в функционально значимых зонах глазного дна, что полностью соответствует и подтверждает актуальность проблемы, обозначенной автором во введении диссертационного исследования, и диктует необходимость в оптимизации имеющейся стандартной технологии лазерной термотерапии.

В **четвертой главе** автор первым этапом ставит перед собой задачу оптимизации имеющейся стандартной технологии лазерной термотерапии.

Диссертант последовательно детальным образом описывает все аспекты оптимизации технологии, включая предложенные нюансы усовершенствованной техники выполнения лазерного вмешательства, определения режимов и подбора параметров лазерного излучения. Так, автором разработан и внедрен в клиническую практику способ подбора начальной плотности мощности лазерного излучения на основе объективной оценки степени пигментации глазного дна при помощи колориметрического анализа. Для минимизации повреждающего воздействия лазерного излучения автором разработан способ определения дифференцированных показаний к выбору режима лазерной термотерапии в зависимости от пигментации окружающих опухоль тканей, характера ее проминенции и степени кальцификации.

После оптимизации лазерного этапа технологии диссертант предлагает различные варианты применения лазерной термотерапии РБ для лечения химио- и радиорезистентных опухолей в функционально значимых зонах глазного дна, частично кальцифицированных опухолей, остаточных опухолей при неэффективности других методов локального лечения, а также остаточных очагов после химиотерапии малого размера. С учетом большого процента опухолей преэкваториальной локализации в данном исследовании автором предложены способы лазерной термотерапии с использованием двух способов доставки лазерного излучения: транспупиллярного – с доставкой через налобный бинокулярный офтальмоскоп и трансклерального – с использованием специального лазерного наконечника. Учитывая отсутствие опыта других исследователей по лазерному лечению опухолей данной локализации, автор детально описывает рекомендуемую технику, параметры лазерного излучения и нюансы разработанных подходов.

Пятая глава является квинтэссенцией диссертационной работы. В данной главе автор последовательно и всесторонне оценивает клинико-функциональные результаты оптимизированной технологии; проводит сравнительный анализ результатов оптимизированной технологии лазерной термотерапии со стандартной, а также с криодеструкцией в лечении очагов

периферической локализации; а в заключительном разделе главы проводит многофакторный статистический анализ с определением факторов эффективности оптимизированной технологии лазерной термотерапии и разработкой лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения в зависимости от количества факторов и локализации опухоли.

Представленные в работе результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной технологии в системе современного органосохраняющего лечения интраокулярной РБ (93%) с низким процентом продолженного роста и рецидива опухоли, низкой частотой осложнений (2%) и уровнем органосохраняющей эффективностью, равным 94,5%, при высоких показателях трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости – 93%.

Проведенный анализ в стандартизированных группах сравнения продемонстрировал, что оптимизированная технология лазерной термотерапии обладает достоверно более высоким уровнем локального контроля (88%), меньшей частотой осложнений (1,5%) и более высоким уровнем органосохраняющей эффективности (95%) по сравнению со стандартной технологией, при которой эти показатели составили 73%, 15% и 85% соответственно. А проведенный сравнительный анализ лазерной термотерапии и криодеструкции продемонстрировал, что лазерная термотерапия обладает достоверно большей эффективностью по сравнению с криодеструкцией (88% и 75% соответственно), значительно меньшим процентом осложнений (1,5% и 15%) и сопоставимым процентом сохраненных глаз (97% и 90%).

Выполненный автором многофакторный статистический анализ на огромном количестве пролеченных опухолевых очагов (1487 опухолей) позволил определить достоверные факторы, влияющие на эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии (исходные высота и протяженность опухолевого очага, локализация опухоли, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии на один очаг).

Затем автор проводит анализ эффективности разработанной технологии в зависимости от количества факторов эффективности и на основе ROC-анализа

определяет, что оптимизированная технология лазерной термотерапии обладает наибольшей эффективностью в лечении опухолевых очагов, имеющих 3 и более фактора эффективности. Это позволило диссертанту разработать лечебно-диагностический алгоритм выбора метода локального лечения в зависимости от количества факторов эффективности и локализации опухоли, что несомненно имеет огромное значение для повседневной клинической практики, в которой ранее при выборе локального метода лечения малых РБ нередко приходилось опираться исключительно на индивидуальный опыт хирурга и имеющиеся клинические рекомендации, а не на комплексную оценку объективных клинико-инструментальных данных.

В заключении отражены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит всесторонний анализ полученных результатов собственного исследования, сопоставляет их с данными литературы и аргументированно интерпретирует сравнение результатов.

Выводы логически вытекают из содержания диссертации и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты исследования.

Практические рекомендации четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Они могут быть использованы в клинической практике при использовании метода лазерной термотерапии в локальном лечении РБ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний по данной работе нет.

Вопросы:

1. Каким образом (методом) оценивали степень пигментации глазного дна в группе 1 при ретроспективном анализе ?

2. Наличие 3х факторов эффективности будет ли достаточно для эффективности оптимизированной ТТТ при лечении РБ с кальцификацией более 30%.

Заключение

Диссертационная работа Володина Дениса Павловича на тему «Оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии и офтальмоонкологии, а именно повышение эффективности локального лечения ретинобластомы на основе разработанной оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Володина Дениса Павловича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в актуальной редакции с изменениями от 18.03.2023 г.), а ее автор, Володин Денис Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук

«13» *ноября* 2023г.

Громакина Е.В.

Подпись д.м.н., Громакиной Е.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Кувшинов Д.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ Адрес: 650056 г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а Телефон/факс: 8 (3842) 73-48-56 Адрес электронной почты: kemsma@kemsma.ru Сайт: <https://kemsmu.ru>